

Zur Darstellung von Flavonoid-Chinonen

München 1964

Max Keckeisen

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555224_0090

Zur Darstellung von Flavonoid-Chinonen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt

von

Max Keckeisen

aus

Augsburg

April 1964



Berichterstatter: Professor Dr. L. Hörhammer

Tag der mündlichen Prüfung: 27. MAI 1964

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
A. Einleitung	1
B. Allgemeiner Teil	2
I. Wahl des geeigneten Oxydationsmittels zur Darstellung von Flavonoiden mit p-chinoider Struktur im Seitenphenyl	2
II. Reaktionsverlauf der Kaliumnitrosodisulfonatoxydation	4
III. 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavon (VII)	7
a) Darstellung	7
b) Chemischer Strukturbeweis	11
IV. 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII) . . .	13
a) Darstellung	13
b) Chemischer Strukturbeweis	14
V. 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV)	17
a) Darstellung	17
b) Chemischer Strukturbeweis	18
VI. 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI) . . .	20
a) Darstellung	20
b) Chemischer Strukturbeweis	23
VII. 3',6',5,7-Tetrahydroxy-4'-methoxy-flavanon (6'-Hydroxy-Hesperetin)	26
a) Darstellung	26
b) Chemischer Strukturbeweis	28
1. Versuch der Umwandlung von 6'-Hydroxy-hesperetin (XXIV) in 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon (XXIX) über das 3-Bromflavanon (XXVI)	29
2. Umwandlung von 6'-Hydroxy-hesperetin (XXIV) in 5,7,3',4',6'-Penta-methoxy-flavon (XXIX) mit SeO ₂ als Oxydationsmittel	31
C. Experimenteller Teil	35
I. Chromatographische Untersuchungen	35
II. Physikalisch-chemische Untersuchungen	39
III. Darstellung von Kaliumnitrosodisulfonat	39

	Seite
IV. Synthese von 3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (VII)	40
a) Darstellung	40
b) Strukturbeweis	44
c) 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavon (Persulfat- oxydation)	46
V. Synthese von 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII)	46
a) Darstellung	46
b) Strukturbeweis	48
VI. Synthese von 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV)	49
a) Darstellung	49
b) Strukturbeweis	50
VII. Synthese des 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonols (XXI)	50
a) Darstellung	50
b) Strukturbeweis	52
VIII. Synthese des 6'-Hydroxy-hesperetins (XXIV)	54
a) Darstellung	54
b) Strukturbeweis	56
D. I R - S p e k t r e n d e r n e u s y n t h e t i - s i e r t e n F l a v o n o i d e	59

A. E i n l e i t u n g

Es kann heute als erwiesen gelten, daß der Chinonstruktur gewisser Naturstoffe bei biochemischen Prozessen als Wasserstoffübertragendes Prinzip eine große Bedeutung zukommt. In der Atmungskette und bei der oxydativen Phosphorylierung spielen beispielsweise Ubichinone und Vitamin K eine wesentliche Rolle.

Bei der Untersuchung von Flavonoiden zeigte es sich, daß eine ganze Reihe von ihnen als Substrate für die o-Polyphenoloxydase in Frage kommen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß ihnen für Oxydoreduktionsvorgänge in der Pflanze eine wichtige Aufgabe zufällt. Es kommt dabei wahrscheinlich intermediär zur Bildung von o-chinoiden Flavonoiden. Für die pharmakologische Wirkung einiger Flavone ließe sich ein ähnlicher Wirkungsmechanismus diskutieren.

Die Vermutungen über das Auftreten derartiger o-Chinoide beziehen sich meist auf spektralphotometrische Untersuchungen. Eine Synthese oder Isolierung solcher Chinone gelang bisher nicht.

Einen ersten Schritt in dieser Richtung soll die vorliegende Arbeit darstellen, in der zunächst die Synthese von Flavonoiden mit einer p-chinoiden Struktur im Seitenphenyl in Angriff genommen wurde. Als Modell sollten Verbindungen aus der Flavon-, Chalkon-, Flavanon- und Flavonolreihe dienen.

Gleichzeitig würde die Reduktion solcher Chinone die bequeme Darstellung von Flavonoiden mit der schwer zugänglichen 3',6'-Dihydroxy-Struktur im B-Ring ermöglichen.

B. Allgemeiner Teil

I. Wahl des geeigneten Oxydationsmittels zur Darstellung von Flavonoiden mit p-chinoider Struktur im Seitenphenyl

Flavonchinone wurden bisher im präparativen Maßstab nicht hergestellt. Das Flavonmolekül bietet sowohl im A-Ring als auch im Seitenphenyl (B-Ring) die Möglichkeit einer Oxydation zu p- bzw. o-Chinonen. Zur Darstellung dieser Verbindungen lassen sich im wesentlichen zwei Wege beschreiten, nämlich die Persulfat oxydation nach ELBS¹⁾ und die Oxydation mit Kaliumnitrosodisulfonat nach TEUBER²⁾.

Nach der ersten Methode muß das primär gebildete Hydrochinon zum entsprechenden Chinon weiteroxydiert werden. Dieses Verfahren wurde vor allem von SESHADRI zur Darstellung schwer zugänglicher Flavone viel verwendet. Er beschreibt in einer Reihe von Arbeiten die Oxydation verschiedener Flavone und Flavanone von C₅ nach C₈³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ und von C₂, nach C₅⁹⁾¹⁰⁾ sowie auch die Oxydation von

-
- 1) H.J.TEUBER u. W.RAU, Chem.Ber. 86, 1036 (1953)
 - 2) K.ELBS, J.pr.chem. 48, 179 (1893)
 - 3) K.VISWESWARA RAO u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci. 25A, 417-426 (1947)
 - 4) K.VENKATESWARA, K.VISWESWARA RAO u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci. 25A, 427-431 (1947)
 - 5) S.RAJAGOPALAN, K.VISWESWARA RAO u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci. 25A, 432-437 (1947)
 - 6) V.V.SREERAMA MURTI u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci. 27A, 217-222 (1948)
 - 7) K.VISWESWARA RAO, T.R.SESHADRI u. N.VISWANADHAM, Proc.Indian Acad.Sci. 29A, 72-79 (1949)
 - 8) H.G.KRISHNAMURTY u. T.R.SESHADRI, J.Sci.Ind.Research (India) 18B, 151 (1959)
 - 9) J.M.SEHGAL u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci. 36A, 355-62 (1952)
 - 10) K.J.BALAKRISHNA, N.PRABHAKARA RAO u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci. 33A, 151-154 (1951)

Chalkonen von C_2 , nach C_5 ,¹¹⁾¹²⁾, wobei er zum Struktur-
beweis die zunächst entstehenden Hydrochinone mit p-Ben-
zochinon, feuchtem Silberoxyd¹³⁾¹⁴⁾ oder Salpetersäure¹⁴⁾
zu den entsprechenden Chinonen weiteroxydiert.

Für die Darstellung von p-Chinonen und vor allem für die
in weiteren Arbeiten geplante Darstellung von o-Chinonen
von flavonoiden Substanzen birgt dieses Verfahren jedoch
einige Nachteile. So erfordert die Darstellung der Chi-
none zwei Reaktionsschritte, die beide durch schlechte
Ausbeuten gekennzeichnet sind.

Die Oxydation von Flavanonen, die nicht durch besondere
Substitutionsverhältnisse stabilisiert sind, wird durch
die Reaktionsbedingungen eines stark alkalischen Milieus
unmöglich gemacht. Außerdem weist die P e r u l f a t -
oxydation keine Selektivität auf, wenn mehr als eine OH-
Gruppe mit freier p-Stellung vorhanden ist. Es ist in
diesem Falle bei der Oxydation des Hesperetins (3',5,7-
Trihydroxy-4'-methoxy-flavanon) oder eines 3-Hydroxy-chal-
kons nicht möglich anzugeben, welche Hydroxylgruppe den
primären Angriffspunkt der Oxydation bilden wird. Demge-
genüber erweist sich die Oxydation von TEUBER mit K a -
l i u m n i t r o s o d i s u l f o n a t (Fremysches
Salz) für unsere Zwecke als besser geeignet. Wie im Fol-
genden an mehreren Beispielen gezeigt wird, gelingt es
mit diesem Verfahren, Flavonoide in einem Reaktionsschritt
und in meist guten Ausbeuten unter Einführung einer neuen
Sauerstoff-Funktion zu p-Chinonen zu oxydieren. Die Reak-
tion wird in gepuffertem neutralem bis schwach saurem

11) S.RAJAGOPALAN u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci. 27A,
85-90 (1948)

12) K.VISWESWARA RAO u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci. 27A,
375-390 (1948)

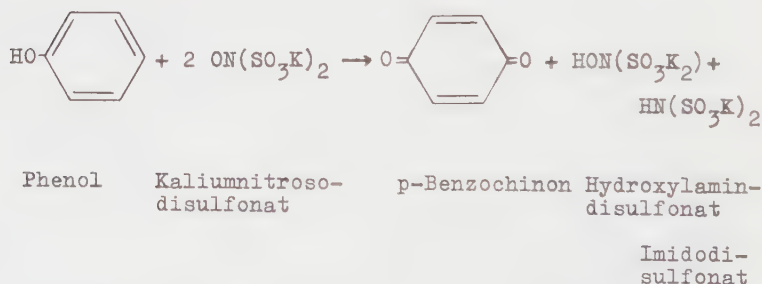
13) K.VISWESWARA RAO u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci., 27A,
375-390 (1948)

14) K.VISWESWARA RAO u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci. 25A,
417-426 (1947)

Milieu durchgeführt, wodurch auch die Oxydation von alkalieempfindlichen Flavanonen ermöglicht wird. Wie sich im Verlauf der Arbeit ergab, werden bei diesem Verfahren nur Hydroxylgruppen angegriffen, die nicht mit der Carbonylgruppe des A-Rings cheliert sind. Dadurch konnten wir Hesperetin und 3'-Hydroxy-chalkon selektiv im Seitenphenyl oxydieren. Vorteilhaft ist auch, daß die entstehenden Chinone meist in kristalliner Form aus der Oxydationslösung ausfallen, während eventuell auftretende Nebenprodukte oder nicht umgesetzte Ausgangssubstanzen in Lösung bleiben. Die Reduktion der Chinone zu den entsprechenden Hydrochinonen geht in einfacher Weise mit Ascorbinsäure vorstatten.

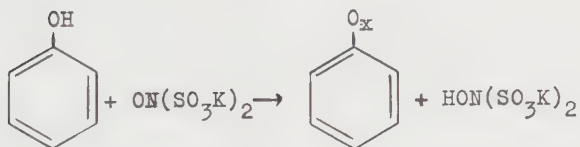
II. Reaktionsverlauf der Kaliumnitrosodisulfonatoxydation

Nach TEUBER und RAU¹⁵⁾ genügen zwei Moleküle Kaliumnitrosodisulfonat, um ein Molekül eines einwertigen Phenols quantitativ zum p-Chinon zu oxydieren. Dabei wird ein Molekül Nitrosodisulfonat zu Hydroxylamin-disulfonat, das andere zu Imidodisulfonat reduziert. Das FREMYSCHE Radikal betätigt also sowohl ein als auch drei Oxydationsäquivalente. Es gilt folgende Gleichung:



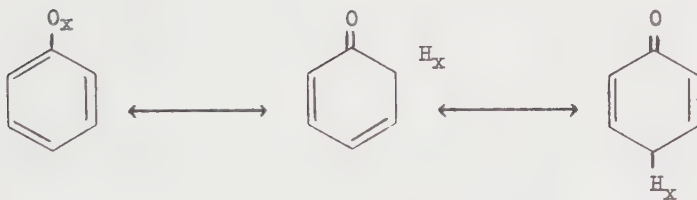
15) H.J. TEUBER u. W. RAU, Chem. Ber. 86, 1036 (1953)

Im Verlaufe dieser Reaktion entfernt das Nitrosodisulfonat aus dem Phenol zwei Wasserstoffatome und führt ein Sauerstoffatom ein. Da der Sauerstoff vom Nitrosodisulfonat geliefert wird, nimmt TEUBER eine vorübergehende Substitution des aromatischen Kerns durch FREMYSCHEs Radikal an und gibt dafür folgendes Reaktionsschema. (I, II, IIa und IIb).



I

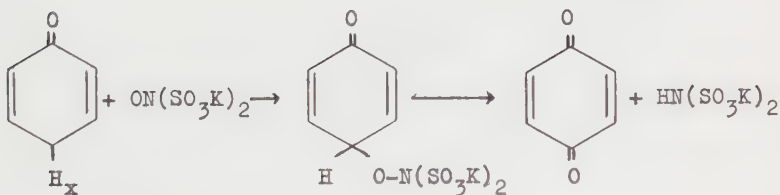
II



II

IIa

IIb



IIb

III

IV

In späteren Veröffentlichungen führt er den Beweis für diesen Reaktionsmechanismus durch Isolierung einer chinoliden Zwischenverbindung (s.S.5, III) und Überführung derselben in das Chinon (s.S.5, IV)¹⁶⁾¹⁷⁾. Bei dem angeführten Beispiel handelt es sich um die Oxydation von 5-Hydroxy-3-carbäthoxy-2-methyl-6,7-benzo-indol zum entsprechenden Benzo-indol-chinon. In den meisten Fällen jedoch zerfällt die Zwischenverbindung (auch bei den von uns untersuchten Chinonen) in Chinon und Imidodisulfonat. Das Verhalten erinnert an den Reaktionsmechanismus der ELBSCHEN Persulfatoxydation, jedoch stabilisieren sich hierbei während der Reaktion auftretende chinolide Verbindungen nicht durch Zerfall in Chinon und Bisulfit, sondern durch Übergang in Phenolester, bei welchen erst nach der sauren Verseifung die Hydrochinone erhalten werden.

Unter Zugrundelegung dieses Reaktionsablaufes hängt der Beginn der Reaktion von der Abspaltbarkeit des Wasserstoffatoms an der bereits vorhandenen OH-Gruppe ab.

Wie eigene Untersuchungen an flavonoiden Substanzen zeigten, erfolgt dieser Angriff nicht am C₅ Hydroxyl des Flavons und C₂-Hydroxyl des Chalkons. Die Ursache dürfte auf die Chelierung des abzuspal tenden Wasserstoffatoms mit der benachbarten Carbonylgruppe zurückzuführen sein. Aus diesem Grund ließ sich auch o-Hydroxy-acetophenon, Trimethoxy-acetophenon, Trimethoxy-chalkon und Apigenin nicht oxydieren. Im Gegensatz dazu ist die Persulfatoxydation auch in diesen Fällen anwendbar, da die Chelierung im alkalischen Milieu zurückgedrängt wird. Für die Nitrosodisulfonatoxydation ergibt sich daraus die Möglichkeit, z.B. 2'-Hydroxy-chalkone bei Vorhandensein eines Hydroxyls mit unsubstituierter para-Position im Styrylrest selektiv an dieser Stelle zu oxydieren. Auch die Oxydation von 8-Hydroxy-flavonen zu 5,8-Dihydroxy-flavonen müßte unter diesen Bedingungen möglich sein.

16) H.J.TEUBER u. N.GÖTZ, Chem.Ber. 89, 2654 (1956)

17) H.J.TEUBER u. G.THALER, Chem.Ber. 92, 667 (1959)

III. 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavon (VII)

a) Darstellung

Als erstes Beispiel wählten wir das 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (IV). Bei diesem Flavon sind keine Nebenreaktionen zu erwarten, da es nur eine Hydroxylgruppe enthält und die o-Stellung durch eine Methoxylgruppe blockiert ist. Wir erhielten dieses in der Literatur noch nicht beschriebene Flavon (IV), indem wir das nach ROSEMUND und SCHNURR¹⁸⁾ dargestellte o-Hydroxyacetophenon (I) mit 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (Isovanillin) durch Claisenkondensation zum 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon kondensierten. Das Chalkon (III) kristallisierte in orangen büschelförmigen Nadeln vom Schmelzpunkt 156°.

In Anlehnung an eine Vorschrift von VENKATARAMAN¹⁹⁾ wurde das Chalkon (III) mit Selendioxyd in Amylalkohol zum 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (IV) oxydiert. Hierbei gelang es uns, das Flavon (IV) direkt aus dem Amylalkohol zu kristallisieren. Es kristallisierte in fast weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 178° - 179°C.

Das 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (IV) wurde mit FREMY'schem Radikal, das wir nach der von TEUBER²⁰⁾ verbesserten Vorschrift von RASCHIG²¹⁾ dargestellt hatte, zum 3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavon (VI) oxydiert. Hierzu wurde die Lösung des Flavons (IV) in Aceton/Methanol auf einmal mit der wässrigen Lösung vom FREMY'schen Salz in Kaliumhydrogenphosphatpuffer versetzt. Die rasche Zugabe der Oxydationslösung ist erforderlich, da andernfalls das Fremy-Salz in der alkoholischen Flavonlösung auskristallisiert und die Reaktion behindert. Das Verhältnis Aceton/Wasser/Methanol wählten wir so, daß weder der zu oxydierende Stoff, noch

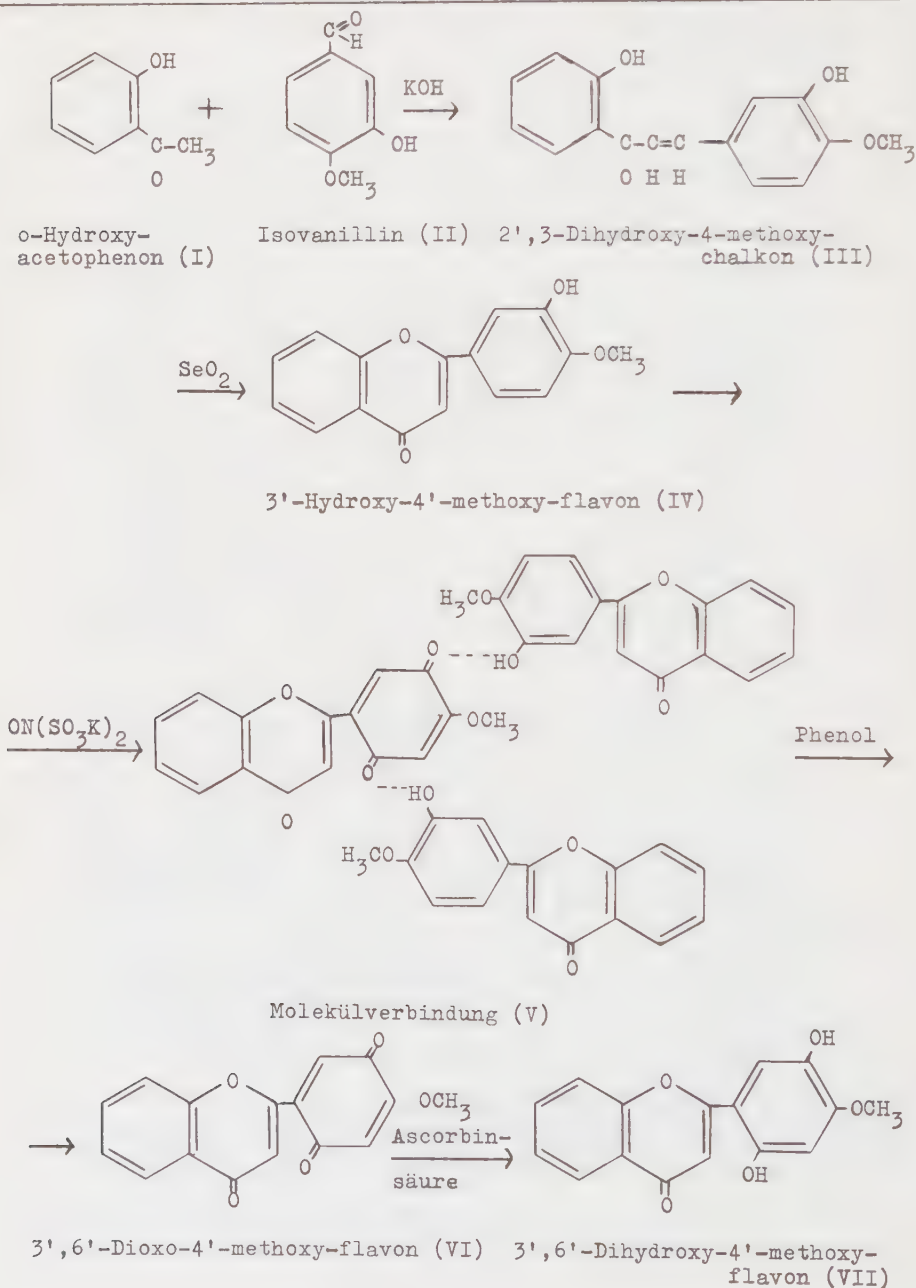
18) K.W.ROSEMUND u. W.SCHNURR, Ann. 460, 56 (1928)

19) H.S.MAHAL, H.S.RAI u. K.VENKATARAMAN, J.Chem.Soc. 866 (1936)

20) H.J.TEUBER u. G.JELLINEK, Chem.Ber. 85, 95 (1952)

21) F.RASCHIG, Schwefel u. Stickstoffstudien, Berlin (1924) S.147

Reaktionsschema zur Darstellung des 3',6'-Dihydroxy-4-methoxy-flavons



das Oxydationsmittel ausfielen. Die gesamte Lösungsmittelmenge soll dabei möglichst klein gehalten werden, um das Chinon quantitativ zu erhalten. Im vorliegenden Fall fiel das Oxydationsprodukt in dunkelroten fädigen Kristallen aus. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol erhielten wir in roten Büscheln angeordnete Nadeln vom Schmelzpunkt $203^{\circ} - 205^{\circ}$.

Chromatographisch zeigten sich zwei Flecken, von denen einer mit dem Ausgangsflavon übereinstimmte. Es lag daher die Vermutung nahe, daß es sich bei dem Reaktionsprodukt um ein Gemisch aus dem Chinon (VI) und nicht oxydiertem Ausgangsflavon handelte. Wir versuchten deshalb die Chionausbeute durch Überschuß an Oxydationsmittel zu verbessern. Der Versuch blieb jedoch erfolglos. Da die Substanz trotz Kristallisierungsversuchen aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln ihren einheitlichen Charakter behielt und die CH-Werte weder für das Ausgangsflavon (IV) noch für das erwartete Chinon (VI) stimmten, nahmen wir an, daß es sich um eine Anlagerungsverbindung von Chinon (VI) und Flavon (IV) handelte. Derartige Verbindungen wurden von PFEIFER²²⁾ ausführlich diskutiert und als "Phenochinone" bezeichnet. Unter Zugrundelegung dieser Arbeit könnte die Molekülverbindung aus einem Mol Chinon (VI) und zwei Mol Flavon (IV) bestehen. Für einen komplexen Aufbau des Moleküls sprachen die tiefrote Farbe der Verbindung, die chromatographische Auftrennbarkeit in die Bestandteile und die Übereinstimmung der CH-Analysen mit den für einen derartigen Komplex berechneten Werten.

Wir versuchten daraufhin, die beiden locker gebundenen Flavonmoleküle (IV) durch Phenol zu verdrängen, erhielten aber statt des erwarteten neuen Phenochinons reines Chinon (VI) in orangen, oft sternförmigen Nadeln vom Schmelzpunkt $243^{\circ} - 244^{\circ}$. Aus der Mutterlauge konnten wir das Flavon (IV) isolieren. Die Ausbeute an Chinon (VI) und Flavon (IV)

22) P.PFEIFER, Ann. 404, 1 (1914) u. Ann. 412, 253 (1917)

verhielt sich annähernd wie 1:2 und bestätigte unsere Auffassung über den Aufbau der Molekülverbindung (V). Die CH-Werte des reinen Chinons (VI) stimmten mit den berechneten überein. Auch chromatographisch erwies sich das Chinon (VI) als völlig einheitlich. Für die Reduktion von Chinon zu Hydrochinon wählten wir Ascorbinsäure, die nach SEELERT²³⁾ quantitative Ausbeuten an Hydrochinon ergibt und sich infolge der guten Wasserlöslichkeit leicht von dem entstandenen Flavon abtrennen läßt.

Beim vorsichtigen Erhitzen löst sich das orangegefärbte Chinon (VI) als gelbes Flavonhydrochinon (VII) und kristallisiert nach dem Erkalten direkt aus der Reaktionslösung in gelben würfelförmigen Kristallen aus. Die Elementaranalyse stimmte mit den für ein Dihydroxy-monomethoxyflavon berechneten Werten überein. Die Substanz zersetzte sich bei 294° - 296°C.

Zur Sicherung unserer Ergebnisse stellten wir das Flavon (VII) auch noch mit Hilfe der ELBS'schen Persulfatoxydation²⁴⁾²⁵⁾ dar. Das hiermit dargestellte 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxyflavon (VII) zeigte im Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und IR-Überlagerungsspektrum volle Übereinstimmung (siehe Abb. 1, S. 11).

-
- 23) K. SEELERT, Dissertation Mathematisch Naturwissenschaftliche Fakultät der Freien Universität Berlin
24) W. BAKER u. N. C. BROWN, J. chem. Soc. (London) 2303 (1948)
25) K. V. RAO u. T. R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci. 25A, 417-444 (1947)

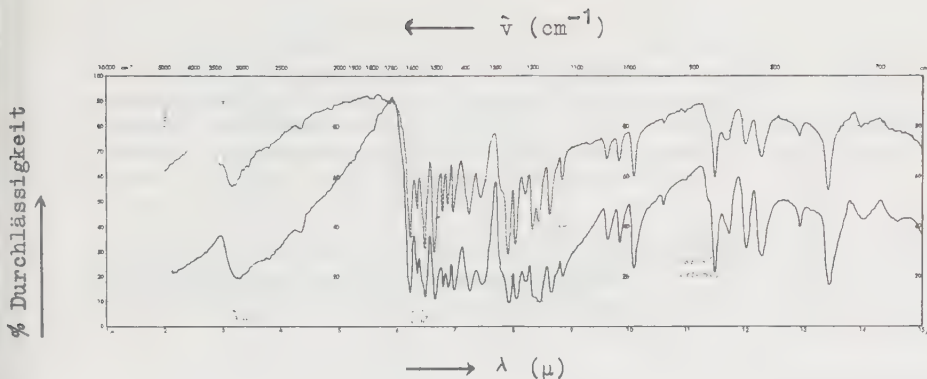


Abb. 1

IR-Überlagerungsspektrum der nach beiden Methoden gewonnenen
3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavone

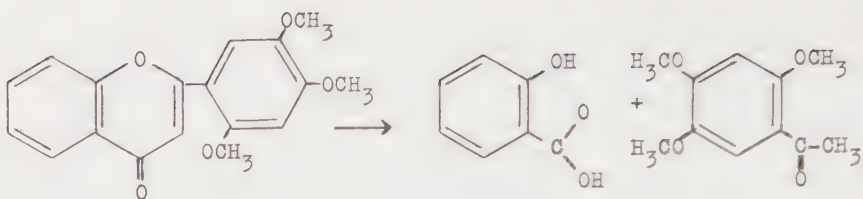
b) Chemischer Strukturbeweis

Zum exakten Strukturbeweis der bisher dargestellten Verbindungen führten wir einen alkalischen Abbau durch. Wegen der Alkaliempfindlichkeit des Hydrochinons (VII) methylierten wir das Flavon (VII) mit Dimethylsulfat zum 3',4',6'-Trimethoxy-flavon (VIII) und führten damit einen Alkaliabbau in Anlehnung an die Vorschrift von KING²⁶⁾ durch. Bei der Aufarbeitung der Abbaulauge erhielten wir Salicylsäure und eine weiße Substanz vom Schmelzpunkt 102° - 103°C, die mit 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon identisch war. Die Vergleichssubstanz synthetisierten wir durch THIELE-ACETYLIERUNG von p-Chinon und anschließende saure Verseifung zum Oxyhydrochinon.²⁷⁾ Dieses wurde mit Dimethylsulfat zum Oxyhydrochinontrimethyläther methyliert und nach einer Vorschrift von REIGRODSKI und TAMBOR²⁸⁾ in das 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon übergeführt. Die Mischschmelzpunkte und IR-Überlagerungsspektren stimmten in beiden Fällen völlig überein (s. Abb. 2 und Abb. 3, S. 12).

26) F.E.KING, T.J.KING u. P.J.STOKES, J.chem.Soc.(London) 4587 (1954)

27) J.THIELE, Ber. 31, 1247 (1898)

28) J.REIGRODSKI u. J.TAMBOR, Chem.Ber. 43, 1964-68 (1910)



3',4',6'-Trimethoxy-flavon (VIII); Salicylsäure (IX); 2,4,5-Tri-methoxy-ace-tophenon (X)

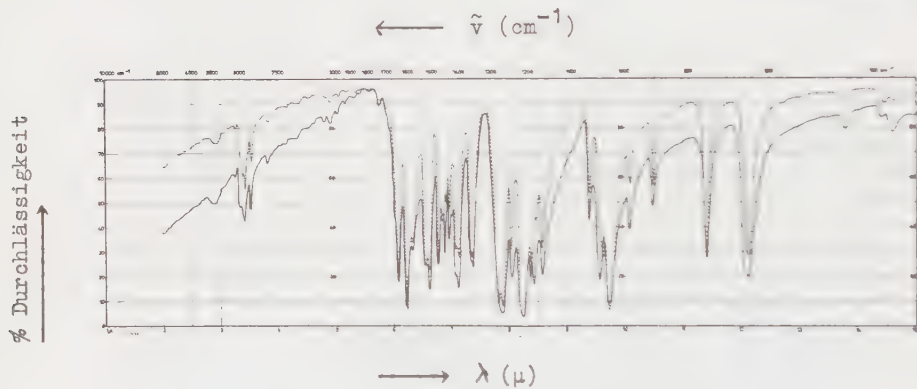


Abb. 2

IR-Überlagerungsspektrum von 2,4,5-Tri-methoxy-ace-tophenon (X) mit authentischer Substanz

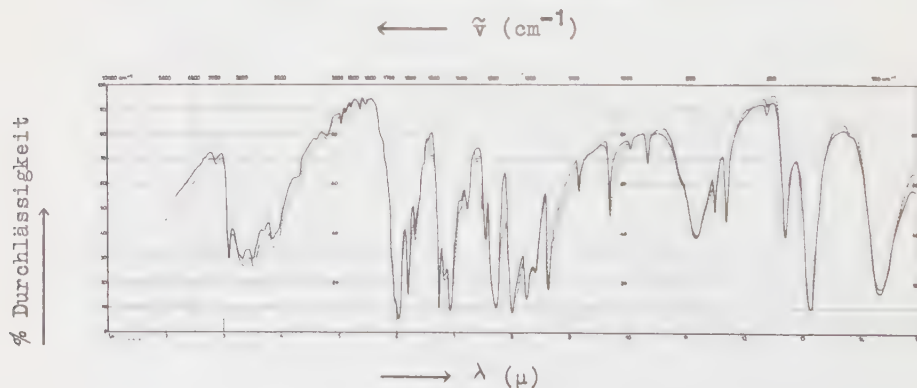


Abb. 3

IR-Überlagerungsspektrum von Salicylsäure (IX) mit authentischer Substanz

Beim Alkaliabbau von Flavonen hängt es von den Reaktionsbedingungen ab, wo die Spaltung stattfindet. Der zur gleichen Zeit in unserem Laboratorium durchgeführte Alkaliabbau eines anderen Flavons zeigt, daß der Ort der Ringöffnung auch von den Substitutionsverhältnissen im Molekül beeinflußt wird.

Wir führten unter den gleichen Bedingungen wie bei Flavon (VIII) (s.S.11) einen Alkaliabbau mit einem in unserem Arbeitskreis neu synthetisierten 5,7,3',4',6'-pentamethoxyflavon²⁹⁾ durch und erhielten als Spaltprodukte Asarylsäure und 2,4-Dimethoxy-acetophenon. Es fand also sowohl eine Aufspaltung zwischen C₂ und C₃, als auch zwischen C₃ und C₄ statt. Daraus ergibt sich, daß der Ort der Spaltung bei gleichen Reaktionsbedingungen durch Art, Anzahl und Verteilung der Substituenten im Molekül bestimmt wird.

IV. 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII)

a) Darstellung

Als Vertreter für die Gruppe der Flavanone wählten wir zunächst das einfach gebaute 3'-Hydroxy-4'-methoxyflavanon (XI), das theoretisch keinerlei Schwierigkeiten erwarten ließ.

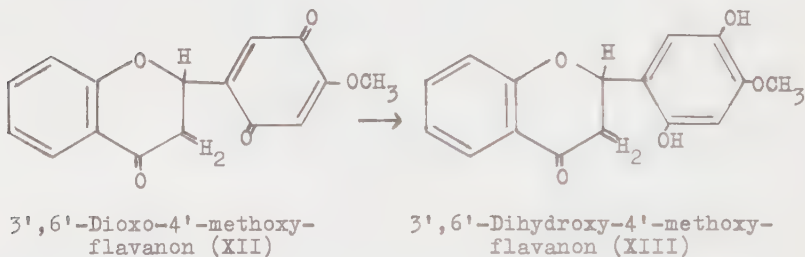
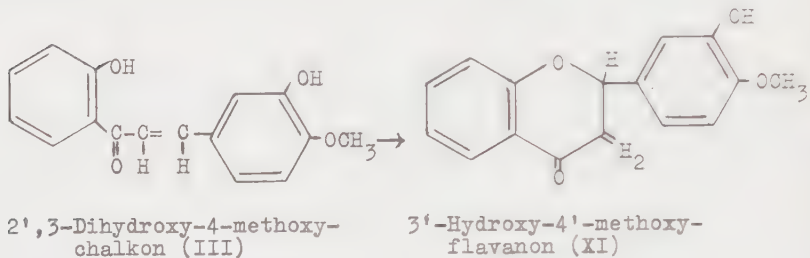
Wir erhielten die Ausgangssubstanz (XI) durch Isomerisierung des 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkons (III) in Anlehnung an eine Vorschrift von HATTORI³⁰⁾. Das 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XI) kristallisierte in farblosen Platten vom Schmelzpunkt 132° - 133°C.

Die Oxydation dieses Flavanons mit Kaliumnitrosodisulfonat verlief glatt und in guten Ausbeuten zum 3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavanon (XII), das in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 195° kristallisierte.

29) E.GRAF, Dissertation München in Vorbereitung

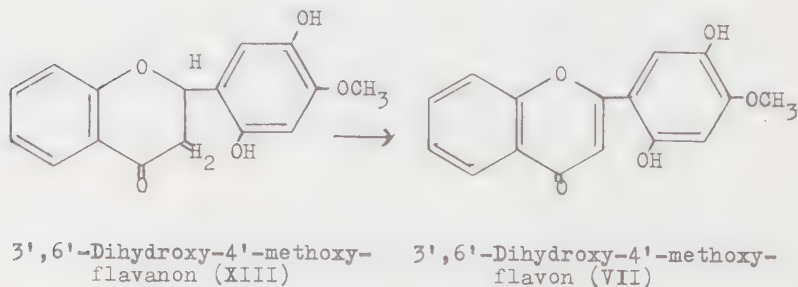
30) S.HATTORI, Bull.Chem.Soc.Japan 173-175 (1927)

Zur Reduktion des Chinons (XII) verwendeten wir wiederum Ascorbinsäure. Es ist jedoch wesentlich schwerer zu reduzieren als das Flavonchinon (VI). Die Reduktion gelingt nur in methanolischer Lösung durch längeres Kochen.



b) Chemischer Strukturbeweis

Um die Struktur des 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxyflavanons (XIII) zu sichern, führten wir das Flavanon (XIII) in das bereits bekannte 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxyflavon (VII) über.



Zur Umwandlung von Flavanonen in die entsprechenden Flavone existieren zahlreiche Methoden. Für Flavانونe mit freien Hydroxylgruppen im Molekül empfehlen PANKAJAMANI und SESHADRI³¹⁾³²⁾ die Dehydrierung mittels Selendioxyd in Essigsäureanhydrid, wobei die Hydroxyle durch Acetylierung geschützt werden. Nach dieser Methode erhielten wir in gelben Würfeln kristallisierendes 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavon (VII), das sich nach sorgfältiger Reinigung weder im Schmelzpunkt noch im IR-Überlagerungsspektrum (s. Abb. 4) von dem bereits strukturell bewiesenen Flavon (VII) (s. S. 11) unterschied.

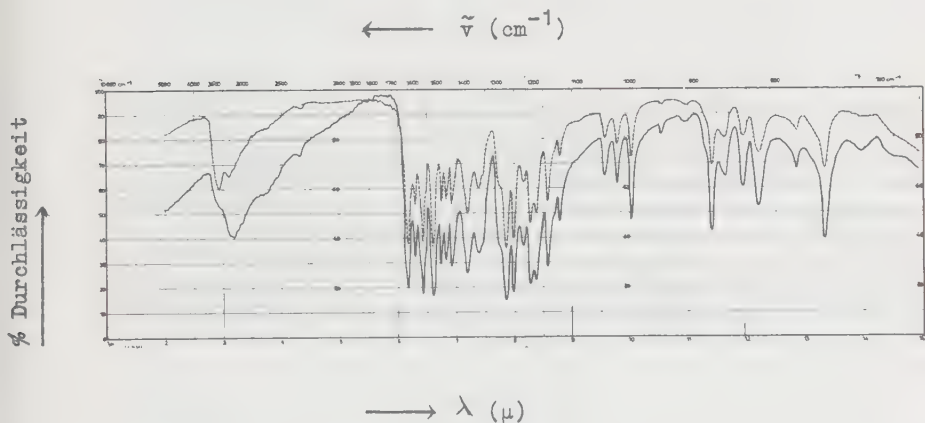


Abb. 4

IR-Überlagerungsspektrum von 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavon (VII) dargestellt aus 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII) mit authentischem Flavon (VII)

31) K.S.PANKAJAMANI u. T.R.SESHADRI, J.Ind.chem.Soc. 31, 565 (1954)

32) N.R.BANNERJEE u. T.R.SESHADRI, J.Sci.Ind.Research (India) 13B, 598 (1954)

Diskussion

Das Gelingen dieser Oxydation ist von besonderem Interesse, da sie sich mit der P e r s u l f a t oxydation aus folgenden Gründen nicht durchführen läßt:

Chalkone und Flavanone können als isomere Verbindungen unter bestimmten Bedingungen ineinander übergeführt werden. Es kommt dabei häufig zwischen den beiden Isomeren zu einem Gleichgewicht, das man im alkalischen Milieu zu Gunsten des Chalkons und durch Mineralsäuren zu Gunsten des Flavanons verschieben kann. Entscheidend für die Lage dieses Gleichgewichts sind jedoch die Substitutionsverhältnisse im Molekül selbst. So ist bei Flavanonen mit freiem Hydroxyl in C₅-Stellung, wie z.B. beim Hesperetin und Naringenin die Flavonstruktur stabilisiert, weshalb die Chalkonform auch durch Alkalisieren nicht erhalten werden kann³³⁾. Ist das Hydroxyl am C₅ methyliert oder nicht vorhanden, so ist die Chalkonstruktur begünstigt³³⁾. Bei diesem Substitutionstyp findet man Vertreter, die nur als Chalkone erhältlich sind oder aber auf Grund ihrer leichten Isomerisierbarkeit und Empfindlichkeit gegenüber pH-Veränderungen nur schwer als Reinstoffe zu gewinnen sind. Diesem letztgenannten Typ entspricht unsere Modells substanz.

Da die P e r s u l f a t oxydation in stark alkalischem Milieu durchgeführt werden muß, würde das Flavanon (XI) sofort in das Chalkon (III) (s.S.14) übergehen, wodurch zwei reaktionsfähige Hydroxyle mit freier p-Stellung entstünden. Es ist theoretisch nicht vorauszusehen, an welcher Stelle des Moleküls der Angriff des Oxydationsmittels erfolgen würde. Dies umso mehr, da bekannt ist, daß Chalkone unter den Bedingungen dieser Reaktion in C₅-Stellung hydroxyliert werden³⁴⁾³⁵⁾.

Die beschriebene Oxydation des 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavans (XI) zum 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII) mit FREMY-Salz ist somit die erste Kernoxydation eines Flavanons mit freiem C₅.

33) N.NARASIMHACHARI u. T.R.SESHADRI, Proc.Ind.Acad.Sci. 27A, 223 (1948)

34) M.S.RAJAGOPALAN u.T.R.SESHADRI, Proc.Ind.Acad.Sci. 27A, 85 (1948)

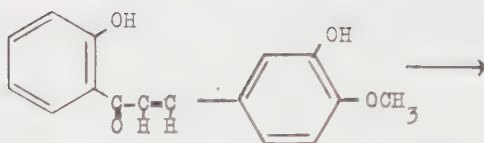
35) K.V.RAO u. T.R.SESHADRI, Proc.Ind.Acad.Sci. 27A, 375 (1948)

V. 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV)

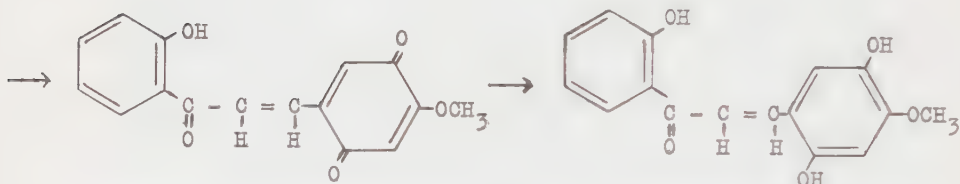
a) Darstellung

Das 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon (III) bietet insofern eine gute Möglichkeit, die eingangs erwähnte Selektivität der Oxydation mit Kaliumnitrosodisulfonat zu untersuchen, als es zwei Hydroxyle aufweist, deren C-Atome in p-Stellung unbesetzt sind. Es könnte also sowohl eine Oxydation von C₂, nach C₅, als auch von C₃ nach C₆ erfolgen. Die Lösung von 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon (III) in Aceton wurde in üblicher Weise mit wässriger gepufferter F r e m y - S a l z lösung versetzt. Über Nacht schied sich ein aus feinen rötlichen Nadeln bestehender Niederschlag ab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren hatte das Chinon einen Zersetzungspunkt von 196° - 199°. Die gute Übereinstimmung der Elementaranalyse mit den für ein Monohydroxy-monomethoxy-dioxo-chalkon berechneten Werten zeigte, daß nur ein neues Sauerstoffatom in das Molekül eingeführt worden war.

Das Chalkonchinon ist äußerst leicht reduzierbar. Es geht beim Erwärmen mit Ascorbinsäure sofort in ein tiefrot gefärbtes Hydrochinon über, das in würfelförmigen Kristallen anfällt und sich bei 245° - 246°C zersetzt. Die Substanz färbt sich bei Zugabe von 1%iger Lauge zunächst violett, dann tiefblau und wird schließlich grün und nach längerem Stehen gelb. Wie die chromatographische Untersuchung ergab, wird sie dabei völlig zerstört. Die CH-Werte stimmten mit den für ein Trihydroxy-monomethoxy-chalkon berechneten Werten gut überein. Offensichtlich kommt ihm die Struktur eines 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkons (XV) zu.



2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon (III)

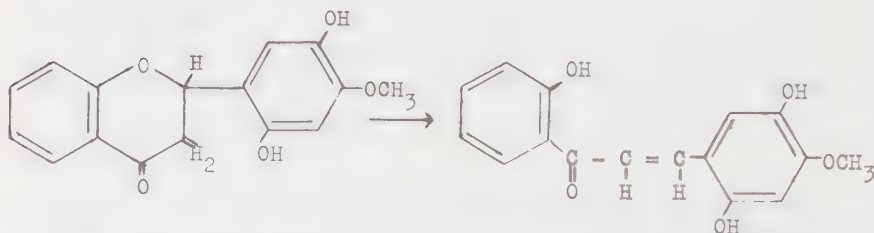


2'-Hydroxy-3,6-dioxo-4-methoxy-chalkon (XIV)

2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV)

b) Chemischer Strukturbeweis

Der Beweis für den beschriebenen Reaktionsverlauf gelang uns durch Ringöffnung des bereits im vorigen Kapitel in seiner Struktur bewiesenen 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxyflavanone (XIII) (s.S.14) zum 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxychalkons (XV).



3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII)

2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV)

Wir versuchten zunächst das 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxyflavanon (XIII) durch Zugabe von 5%iger Natronlauge und vorsichtiges Erwärmen in das entsprechende Chalkon (XV) überzuführen. Das Flavanon (XIII) verfärbte sich jedoch sofort nach Zugabe der Lauge tief blau-grün und nach einigen Minuten Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Reaktionslösung farblos. Wie sich chromatographisch leicht ermitteln ließ, war das Flavanon (XIII) völlig zerstört worden. Das Chalkon (XV) verhielt sich beim vorsichtigen Erwärmen mit Lauge entsprechend.

Nach einer Reihe von Versuchen ermittelten wir schließlich eine Methode, die Ringöffnung trotzdem zu erreichen. Wir erhitzen das Flavanon (XIII) in einer Mischung aus gleichen Teilen Pyridin, Aceton und Wasser eine halbe Stunde am Wasserbad und gewannen nach dem Verdünnen mit Wasser und Ansäuern der Lösung das 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxychalkon (XV) durch Ausschütteln mit Äther. Aus Aceton kristallisiert, erwies sich die Verbindung mit dem durch Oxydation gewonnenen Chalkon als völlig identisch. Sowohl der Mischschmelzpunkt als auch das IR-Überlagerungsspektrum ergaben keine Abweichung (s. Abb. 5).

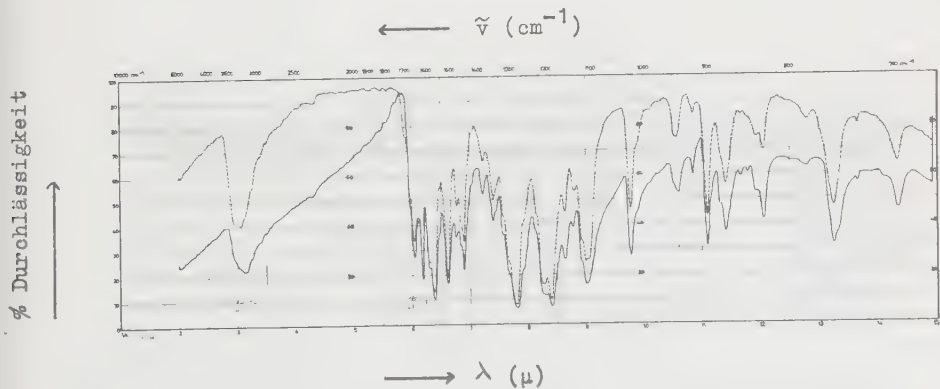


Abb. 5

IR-Überlagerungsspektrum von 2',3,6-Trimethoxy-4-methoxychalkon dargestellt aus 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxyflavanon (XIII) mit authentischem 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxychalkon (XV)

Damit war bewiesen, daß das Chalkon (III) nur von C_3 nach C_6 oxydiert worden war.

Wir führten diesen Reaktionsverlauf auf die unterschiedliche Nachbarsubstitution der beiden Hydroxylgruppen zurück. Während die Hydroxylgruppe am C_3 des Chalkons (III) eine einfache phenolische OH-Gruppe darstellt, bildet die Hydroxylgruppe am C_2 , mit der benachbarten Carboxylgruppe einen Chelatring, der unter den Reaktionsbedingungen der Kaliumnitrosodisulfonatoxydation beständig ist. Dadurch wird das Proton offensichtlich so stark gebunden, daß es vom Kaliumnitrosodisulfonat nicht abgespalten werden kann und die Reaktion am C_2 , unterbleibt.

Da Chelierungen dieser Art im Alkalischen nicht auftreten, und die P e r s u l f a t oxydation im stark alkalischen Milieu durchgeführt werden muß, werden dabei Chalkone immer auch von C_2 nach C_5 , oxydiert³⁶⁾³⁷⁾. Es ist also eine selektive Oxydation von C_3 nach C_6 bei Chalkonen mittels P e r s u l f a t oxydation nicht möglich.

VI. 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI)

a) Darstellung

Im Verlauf der bisherigen Untersuchungen konnten wir an einigen Beispielen zeigen, daß die TEUBER'sche Oxydation auf sämtliche Stoffgruppen anwendbar ist, die man im erweiterten Sinne zu den Flavonoiden zählt.

Im Folgenden wollen wir noch einen besonderen Substitutionstyp der Flavone untersuchen, die 3-Hydroxy-flavone. Sie werden in der einschlägigen Literatur als Flavonole bezeichnet.

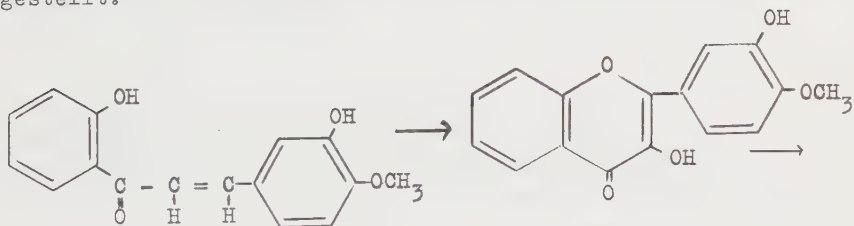
Die theoretischen Voraussetzungen für die Kernoxydation von Flavonolen mit freiem Hydroxyl am C_3 sind äußerst ungünstig. SESHADRI machte die Feststellung, daß die Kernoxydation

36) M.S.RAJAGOPALAN u. T.R.SESHADRI, Proc.Ind.Acad.Sci. 27A, 85 (1948)

37) K.V.RAO u. T.R.SESHADRI, Proc.Ind.Acad.Sci. 27A, 375 (1948)

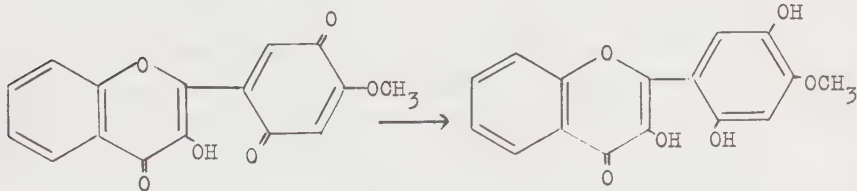
mit der P e r s u l f a t oxydation nicht möglich ist³⁸⁾. Erst nach Methylierung der C₃-Hydroxylgruppe gelang es ihm, auch Flavonole zu oxydieren. Dagegen lieferte die Oxydation mit K a l i u m n i t r o s o d i s u l f o n a t wiederum über ein faßbares Chinon ein höher hydroxyliertes Flavonol.

Die Reaktionsfolge, einschließlich der Herstellung des Ausgangsflavonols ist in der nachfolgenden Formelübersicht dargestellt.



2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon
(III)

3'-Hydroxy-4-methoxy-flavonol (IXX)



3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavonol (XX)

3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI)

Das als Modellsubstanz verwendete 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavonol (IXX) wurde nach der Vorschrift von ALGAR und FLYNN³⁹⁾ und OYAMADA⁴⁰⁾ aus 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon (III) dargestellt. Wir erhielten das Flavonol (XX) in Form gelber Nadeln,

38) K.VISWESWARA RAO u. T.R.SESHADRI, Proc.Indian Acad.Sci. 25A, 417-426 (1947)

39) J.ALGAR u. J.FLYNN, Proc.Roy.Irish.Acad. 42B, 1 (1934)

40) T.OYAMADA, J.chem.Soc.(Japan) 55, 1265 (1934)

die bei 202° - 203°C schmolzen.

Nach Abschluß unserer Arbeit erhielten wir Kenntnis von einer Darstellung des gleichen Flavonols (IXX) durch YAMAGUCHI⁴¹⁾. Er synthetisierte die Substanz ausgehend vom 2'-Hydroxy-3-benzoyloxy-4-methoxy-chalkon durch Cyclisierung in heißer Lauge in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd und anschließender Debenzylierung in einem Gemisch von Essigsäure und Salzsäure. Für das 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavonol (IXX) gibt er als Schmelzpunkt ebenfalls 202° - 203° an.

Die Oxydation des 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavonols (IXX) mit F r e m y s c h e m Salz wurde zunächst dadurch erschwert, daß die bisher zu dieser Reaktion verwendeten Lösungsmittel Aceton bzw. Methanol nur äußerst geringe Ausbeuten erbrachten und die eingesetzte Substanz aus den Oxydationsmutterlaugen nicht mehr zurückgewonnen werden konnte. Bessere Ausbeuten wurden in Tetrahydrofuran erzielt. Als günstigsten pH ermittelten wir den Bereich von 4,5 - 5,5, den wir durch Zusatz eines Puffergemisches aus m/6-Kaliumdihydrogenphosphat- und m/6-Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung über den ganzen Reaktionsverlauf aufrecht erhalten konnten. Die Reaktion verlief mit den besten Ausbeuten bei einer Temperatur zwischen 0° und $+5^{\circ}$.

Eine weitere Schwierigkeit stellt die gute Löslichkeit des bei der Oxydation entstehenden 3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavonols (XX) in Tetrahydrofuran dar, so daß nur ein sehr geringer Teil des entstandenen Chinons (XX) als fädige kristalline Substanz von tiefroter Farbe ausfiel. Sie schmolz bei 196° - 198°C und war das einzige der von uns synthetisierten Flavonoidchinone, das ohne Zersetzung schmolz. Die berechneten CH-Werte stimmten mit der Theorie überein.

Aus Versuchstechnischen Gründen ist es nicht möglich, die Ausbeute an Chinon (XX) durch Verringerung der Lösungsmit-

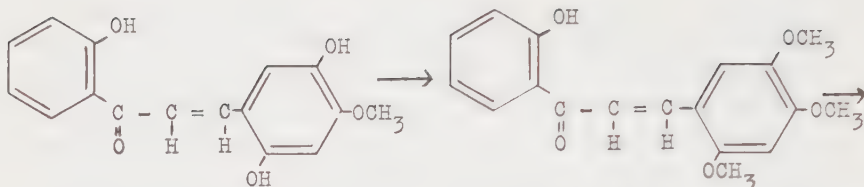
41) S. YAMAGUCHI, Nippon Kagaku Zasshi 81, 1332 - 1336 (1960)

telmenge zu steigern. Ebenso läßt sich das in der Lösung verbliebene Chinon weder durch Einengen noch durch Ausschütteln gewinnen. Wir verzichteten deshalb auf die Steigerung der Ausbeute an Chinon (XX) und reduzierten den in der Oxydationslösung verbliebenen Anteil direkt mit Ascorbinsäure. Das in gelben Nadeln kristallisierende 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI) schmolz bei 195° unter rötlicher Verfärbung. Die Elementaranalyse ergab gut übereinstimmende Werte.

Der Versuch, das Flavonol (XXI) mit der P e r s u l f a t -oxydation darzustellen, verlief erwartungsgemäß negativ. Wir führten die Oxydation unter den üblichen Bedingungen mit dem 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavonol durch, erhielten jedoch nach dem Kochen mit Salzsäure keinen Niederschlag. Die Ausschüttelung mit Äthylacetat ergab chromatographisch mehrere Flecken, von denen keiner mit dem bei der Kalium-nitrosodisulfonatoxydation gewonnenen 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI) übereinstimmte. Da wir von dem eingesetzten Flavonol (IXX) nur noch Spuren aus der ersten Ätherausschüttelung gewinnen konnten, ist anzunehmen, daß der Rest zerstört bzw. abgebaut worden war.

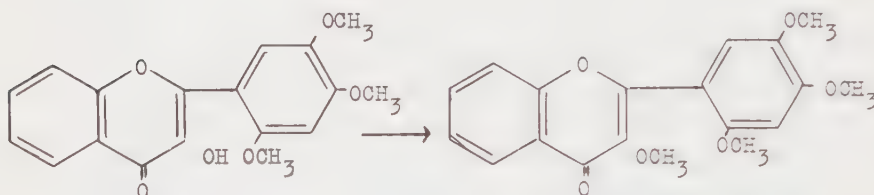
b) Chemischer Strukturbeweis

Zum Strukturbeweis wurde das 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI) (s.S.21) mit Dimethylsulfat zum 3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon (XVIII) methyliert und das gleiche Tetramethoxy-flavon (XVIII) auch über das 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV), dessen Struktur bereits bewiesen wurde (s.S.18), dargestellt.



2',3-6-Trihydroxy-4-methoxy-
chalkon (XV)

2'-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-
chalkon (XVI)



3',4',6'-Trimethoxy-flavonol
(XVII)

3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon
(XVIII)

Da eine direkte **ALGAR-FLYNN-OYAMADA**-Oxydation des 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkons (XV) infolge seiner Alkaliempfindlichkeit (s.S.19) nicht möglich war, methylierten wir das Chalkon (XV) zunächst 8 Stunden mit Dimethylsulfat in Aceton, wobei nach den Angaben von **SESHADRI**⁴²⁾ das 2'-Hydroxyl des Chalkons frei bleibt. Wir erhielten das 2'-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-chalkon (XVI) vom Schmelzpunkt 187° - 188°. Das Ergebnis der CH-Analyse und Methoxygruppenbestimmung bestätigte die angegebene Struktur.

Nach den Angaben von **WHEELER** und **WILSON**⁴³⁾ führten wir das Chalkon (XVI) durch **ALGAR-FLYNN-OYAMADA**-Oxydation in siedendem Methanol in das 3',4',6'-Trimethoxy-flavonol (XVII)

42) T.R.SESHADRI in The Chemistry of Flavonoid compounds v.T.A. GEISSMAN, Auflage 1962, S.160

43) B.CUMMINS, D.M.X.DONELLY, I.F.FADES, H.FLETCHER, F.O.CINNEIDE, E.M.PHILBIN, I.SWIRSKI, T.S.WHEELER u. R.K.WILSON, Tetrahedron 19, 499-512 (1963)

über. Es kristallisierte in gelben Platten vom Schmelzpunkt 177° - 178°C . Die Elementaranalyse ergab mit den berechneten Werten eine gute Übereinstimmung. Die von WHEELER bei der Oxydation ähnlicher Chalkone beobachtete Bildung eines Aurons als Nebenprodukt konnten wir nicht beobachten.

Das 3',4',6'-Trimethoxy-flavonol (XVII) wurde in Aceton mit Dimethylsulfat zum 3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon (XVIII) methyliert. Die Substanz ergab mit dem aus 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI) durch Totalmethylierung gewonnenen 3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon (XVIII) weder eine Depression des Mischschmelzpunktes, noch eine Abweichung im IR-Überlagerungsspektrum (s. Abb. 6). Damit kann der auf Seite 20 beschriebene Oxydationsverlauf bei 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavonol als gesichert gelten.

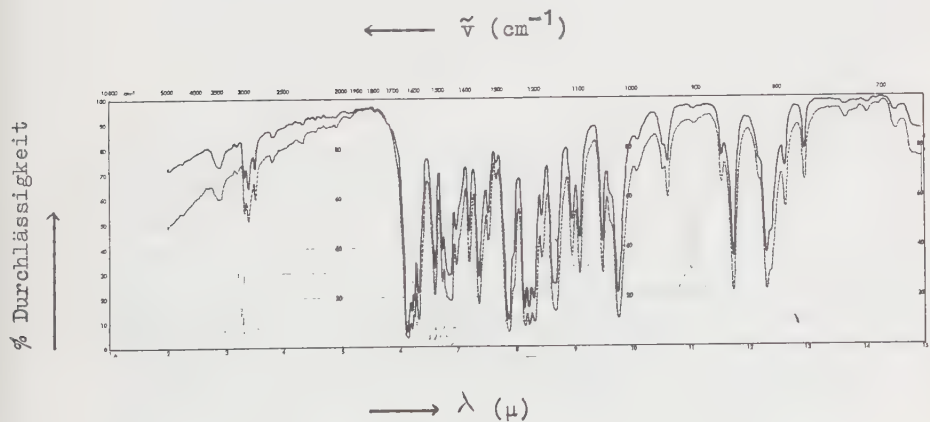


Abb. 6

IR-Überlagerungsspektrum von 3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon dargestellt aus 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV) mit authentischem 3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon (XVIII)

Dieses Ergebnis ist besonders für die Synthese einiger schwer zugänglicher Flavonoide, die in der Natur vorkommen, von großer Bedeutung. Als Beispiel kann das Oxyanin A, ein 3,7,4'-Trimethoxy-3',5,6'-trihydroxy-flavon gelten. Ein Syntheseweg dieser Substanz wurde bereits von SESHADRI⁴⁴⁾ beschrieben. Er gibt an, das 6'-Hydroxyl mit Hilfe der Persulfatoxydation eingeführt zu haben, wobei er allerdings das C₅-Hydroxyl durch Methylierung schützen und nach beendeter Oxydation wiederum demethylieren mußte. In der Arbeit werden jedoch keinerlei experimentelle Angaben gemacht. Man vermißt sämtliche Daten der Zwischenprodukte, sowie Schmelz- und Mischschmelzpunkt des Oxyanins A. Damit steht die Synthese dieses Flavons noch aus. Sie wird zur Zeit in unserem Arbeitskreis bearbeitet⁴⁵⁾.

VII. 3',6',5,7-Tetrahydroxy-4'-methoxy-flavanon (6'-Hydroxy-Hesperetin)

a) Darstellung

Wie sich bei der Oxydation des 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkons (III) (s.S. 21) gezeigt hat, wird bei der Kalium-nitrosodisulfonatoxydation flavonoider Körper nur dann eine Sauerstoff-Funktion in p-Stellung eingeführt, wenn die primär vorhandene Hydroxylgruppe nicht cheliert ist. Es müßte sich also die Oxydation von 3' nach 6' auch bei Flavonen, Flavanonen und Flavonolen mit einer Hydroxylgruppe am C₅ durchführen lassen, da diese ebenfalls mit der benachbarten Carbonylgruppe cheliert ist. Zur Untersuchung dieses Modellfalls wählten wir ein 5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxy-flavanon (XXII) (Hesperetin). Wir gewannen das Ausgangsprodukt durch Hydrolyse des Glykosids Hesperedin nach einer Vorschrift von SCHMIDT⁴⁶⁾.

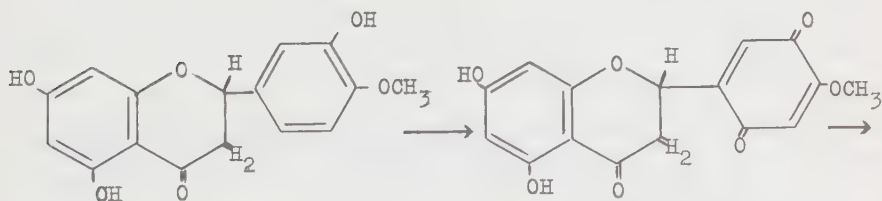
44) N.K.ANAND, S.R.GUPTA, K.S.PANKAYAMANI u. T.R.SESHADRI, J.Sci.Ind.Research (India) **15B**, 263 (1956)

45) E.GRAF, Dissertation München in Vorbereitung (1964)

46) E.SCHMIDT, Dissertation München (1961)

Die Oxydation mit Kaliumnitrosodisulfonat verlief ohne Schwierigkeiten und mit guten Ausbeuten.

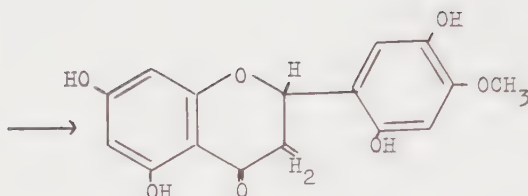
Zu der Lösung des Hesperetins (XXII) in Aceton gaben wir die mit Kaliumdihydrogenphosphat gepufferte Lösung des FREMY'schen Salzes in Wasser. Wir erhielten ein in gelben Nadeln kristallisierendes Chinon, das einen Zersetzungspunkt von 207 - 209°C hatte. Offensichtlich handelte es sich um das 5,7-Dihydroxy-3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavanon (XXIII). Es ließ sich durch Kochen einer methanolischen Lösung unter Zusatz von Ascorbinsäure zum entsprechenden Hydrochinon reduzieren. Es kristallisierte in farblosen Nadeln und zersetzte sich bei 227 - 228°C. Da die Elementaranalysen des Chinons (XXIII) und des Hydrochinons (XXIV) eindeutig ergaben, daß nur ein Sauerstoff in den Kern eingeführt worden war, schrieben wir dem Hydrochinon die Struktur eines 5,7,3',6'-Tetrahydroxy-4'-methoxy-flavanons (XXIV) zu. Zu beweisen war, daß die Oxydation von C₃, nach C₆, und nicht von C₅ nach C₈ erfolgt war. Dies gelang uns durch Überführung des 6'-Hydroxy-hesperetins (XXIV) in das 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon (XXIX) (s.S. 32), dessen Struktur in unserem Arbeitskreis bereits von GRAF⁴⁷⁾ durch Abbau bewiesen worden war.



5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxy-flavanon (Hesperetin (XXII))

5,7-Dihydroxy-3',6'-dioxo-4'-methoxy-flavanon (XXIII)

47) E.GRAF, Dissertation München in Vorbereitung (1964)



5,7,3',6'-Tetrahydroxy-4'-methoxy-flavanon (6'-Hydroxy-hesperetin) (XXIV)

b) Chemischer Strukturbeweis

Für die Oxydation eines Flavanons zum Flavon bieten sich zwei Methoden an, nämlich die Bromierung des Flavanons am C₃ und anschließende Debromierung nach ZEMPLEN und BOGNAR⁴⁸⁾ und die Selenioxydation nach VENTKATARAMAN⁴⁹⁾. Wir entschieden uns zunächst für den Weg über das Bromflavanon, da die zu erwartenden Schwierigkeiten geringer erschienen, als bei der Oxydation mit Selenioxyd. Der Versuch scheiterte jedoch daran, daß die Entfernung des Broms vom C₃-Atom infolge der Empfindlichkeit des Moleküls gegen Lauge unmöglich war. Da der Weg über das Bromflavanon ein interessantes Beispiel für die veränderte Reaktionsweis eines Flavanons mit einer OH-Gruppe in 6'-Stellung darstellt, wollen wir auch diesen Weg im Folgenden beschreiben.

Durch die Oxydation des Flavanons mit Selenioxyd erhielten wir das von GRAF⁵⁰⁾ bewiesene 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon (XXIX).

48) G.ZEMPLEN u. R.BOGNAR, Ber. **76**, 452 (1943)

49) H.S.MOHAL, H.S.RAI u. K.VENTKATARAMAN, J.Chem.Soc. 866 (1936)

50) E.GRAF, Dissertation München in Vorbereitung (1964)

1. Versuch der Umwandlung von 6'-Hydroxy-hesperetin (XXIV) in
5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon (XXIX) über das 3-Brom-
flavanon (XXVI)

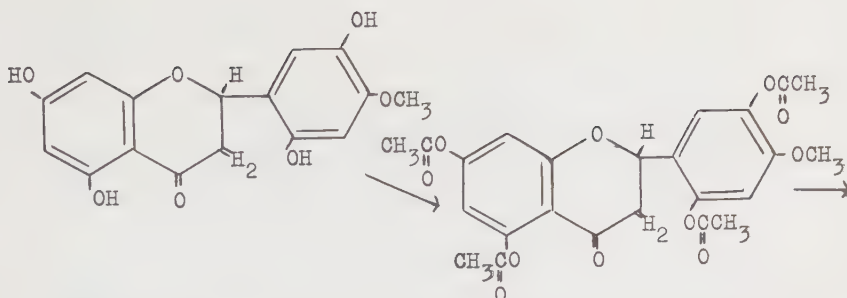
Während die Selendioxydation nur mit den Methyläthern von Hydroxyflavonen durchgeführt werden kann, genügt es, bei der Oxydation mit Brom die Hydroxylgruppen mit Acetylgruppen zu schützen. Die Oxydation verläuft über das als Zwischenprodukt auftretende Bromflavanonacetat so schonend, daß ZEMPLEN und BOGNAR⁵¹⁾ nicht nur die Oxydation des Aglukons Hesperetin zum Diosmetin, sondern auch die Überführung des Glykosids Hesperidin zum Diosmin gelang. Wir führten den Versuch nach der oben zitierten Vorschrift durch und acetylierten das 6'-Hydroxy-hesperetin (XXIV) in der üblichen Weise mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat. Das 5,7,3',6'-Tetraacetyl-4-methoxy-flavanon (XXV) kristallisierte in farblosen Nadeln und schmolz bei 181° - 182°C. Die CH-Werte und die Anzahl der ermittelten Acetylgruppen stimmten mit den theoretischen Werten überein. Das Acetat war im Gegensatz zum Hesperetinacetat äußerst empfindlich gegen Spuren von Säuren und Alkalien. So genügten Spuren nicht ausgewaschener Essigsäure, um es teilweise zu entacetylieren. Während sich Hesperetinacetat unter den gewöhnlichen Bedingungen der sauren Verseifung leicht entacetylieren läßt, erhielten wir beim Versuch einer Verseifung des 6'-Hydroxy-hesperetinacetats (XXV) durch Kochen einer methanolischen Lösung unter Zusatz von 5%iger Salzsäure eine tiefrote Lösung, in der wir auch chromatographisch kein 6'-Hydroxy-hesperetin mehr nachweisen konnten. Eine Verseifung mit Lauge ist ebenfalls unmöglich, da sich das Acetat bereits in der Kälte mit Spuren von Lauge blau verfärbt und beim Erwärmen völlig zerstört wird.

Dieses Acetat (XXV) bromierten wir nach den Angaben von ZEMPLEN und BOGNAR⁵¹⁾ in Chloroform unter Bestrahlung mit

51) G.ZEMPLEN u. R.BOGNAR, Ber. 76, 452 (1943)

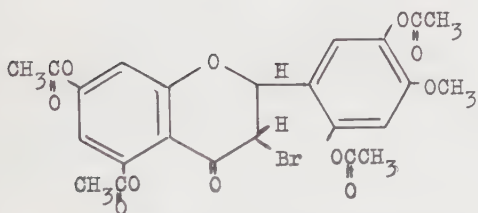
UV-Licht am C_3 . Die den Beginn der Reaktion anzeigende Bromwasserstoffentwicklung setzte jedoch erst nach der Erwärmung der Reaktionslösung auf 30°C ein. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab ein in farblosen Würfeln kristallisierendes Brom-Flavanonacetat (XXVI) vom Schmelzpunkt $179 - 181^{\circ}$. Die Elementaranalyse zeigte gute Übereinstimmung mit den für ein Tetraacetyl-monomethoxy-monobrom-flavanon berechneten Werten. Die Ausbeute betrug nur 33%, da das Flavanonacetat durch den bei der Bromierung entstehenden Bromwasserstoff teilweise verseift wurde. Zur Entfernung des Broms und gleichzeitiger Abspaltung der Acetylgruppen wurde das Bromflavanonacetat (XXVI) in Methanol gelöst und mit 15%iger Natronlauge 5 Minuten erwärmt. Wir erhielten nach dem Ansäuern jedoch nicht das erwartete 5,7,3',6'-Tetramethoxy-4'-methoxy-flavon, sondern eine braune Masse, aus der sich keine einheitliche Substanz isolieren ließ. Das Bromflavanonacetat war durch das kurze Erwärmen mit Lauge völlig zerstört worden. Da sich das Brom aber nur durch Lauge entfernen läßt, war die Überführung des 5,7,3',6'-Tetrahydroxy-4'-methoxy-flavanons (XXIV) (s.S.31) in das entsprechende Flavon auf diesem Wege nicht möglich.

Im Weiteren versuchten wir noch durch Bromierung von 5,7,3',4',6'-Penta-methoxy-flavanon (XXVII) (Darstellung s.S. 32) das entsprechende Flavon zu synthetisieren. Dies versprach insofern Aussicht auf Erfolg, als die Methyläther von Flavanonen im allgemeinen stabiler sind als die Acetate. Der Versuch verlief jedoch ebenfalls negativ, da sich das Pentamethoxy-flavanon (XXVII) aus unbekannten Gründen am C_3 nicht bromieren ließ. Wir konnten also nur noch mit Hilfe der Selendioxydation den Oxydationsverlauf von 3' nach 6' im Falle des Hesperetins beweisen.



5,7,3',6'-Tetrahydroxy-4'-methoxy-flavanon (XXIV)

5,7,3',6'-Tetra-acetyl-4'-methoxy-flavanon (XXV)



3-Brom-5,7,3',6'-tetraacetyl-4'-methoxy-flavanon (XXVI)

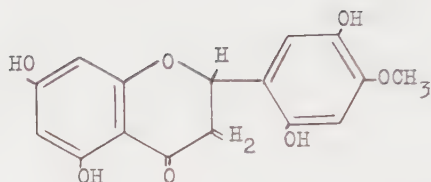


Zerstörung der Substanz

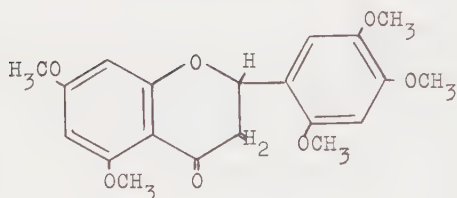
2. Umwandlung von 6'-Hydroxy-hesperetin (XXIV) in 5,7,3',4',6'-Penta-methoxy-flavon (XXIX) mit SeO_2 als Oxydationsmittel

SESHADRI⁵²⁾ empfiehlt für die Oxydation von Flavanonen bzw. Chalkonen mit Selendioxyd die OH-Gruppen durch Methylierung zu schützen. Wir methylierten also zunächst das 6'-Hydroxy-hesperetin (XXIV), (s.S. 32), mit Dimethylsulfat in Aceton. Trotz sorgfältigster Trocknung des Acetons und aller Geräte fand während der Methylierung eine Isomerisierung statt und wir erhielten bei der Aufarbeitung der Reaktionslösung etwa gleiche Teile 2'-Hydroxy-3,4,6,4',6'-Pentamethoxy-chalkon (XXVIII) S.S. 32 und 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavanon (XXVII) (s.S. 32). Wie wir schon auf S.16

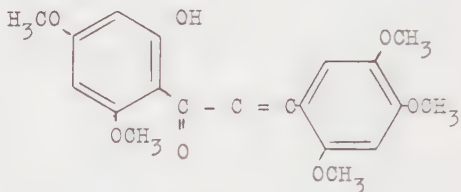
52) T.R.SESHADRI in The Chemistry of Flavonoid Compounds von T.A.GEISSMAN, Auflage 1962, S. 160



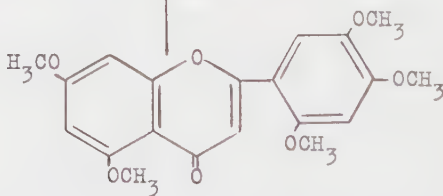
5,7,3',6'-Tetrahydroxy-
4'-methoxy-flavanon (XXIV)



5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-
flavanon (XXVII)



2'-Hydroxy-3,4,6,4',6'-penta-
methoxy-chalkon (XXVIII)



5,7,3',4',6'-Pentamethoxyflavon
(XXIX)

ausführten, erklärt sich der Isomerisierungsvorgang dadurch, daß durch die Methylierung des Hydroxyls am C₅ der die Flavanonstruktur stabilisierende Einfluß aufgehoben wird, so daß die geringe Alkalität des K₂CO₃ bereits genügt, einen Teil des Flavanons in das entsprechende Chalkon überzuführen. Infolge der Chelierung des dabei entstehenden Hydroxyls am C₂' mit der benachbarten Carbonylgruppe wurde dieses unter den von uns gewählten Bedingungen jedoch nicht methyliert, so daß wir mit beiden eine Selendioxydoxidation durchführen konnten.

Die Trennung des 2'-Hydroxy-3,4,6,4',6'-Penta-methoxy-chalkons (XXVII) (s.S.32) von isomeren 5,7,3',4',6'-Penta-methoxy-flavanon (XXVII) (s.S. 32) ließt sich verhältnismäßig leicht durchführen, da sich das Chalkon sehr schlecht im Methanol löst, während das Flavanon eine gute Löslichkeit aufweist. Wir erhielten durch fraktionierte Kristallisation schließlich ein in orange Platten kristallisierendes Chalkon (XXVIII) (s.S. 32) vom Schmelzpunkt 175 - 176°C und ein in feinen farblosen Nadeln kristallisierendes Flavanon (XXVII) vom Schmelzpunkt 175°. Die CH-Analyse sowie die Methoxygruppenbestimmung stimmten bei beiden Verbindungen mit den theoretischen Werten überein.

Da von allen Autoren angenommen wird, daß die Selendioxydoxidation von Chalkonen zum Flavon über das Flavanon als Zwischenstufe läuft, müßte es gleichgültig sein, ob die Oxydation mit dem Chalkon oder dem entsprechenden Flavanon durchgeführt wird. In unserem Fall zeigte sich jedoch, daß die Reaktion bei Verwendung des Flavanons (XXVII) (s.S. 32) zu einem Reaktionsprodukt führt, das sich nur schwer von den Nebenprodukten reinigen läßt, während bei Einsatz des isomeren Chalkons (XXVIII) (s.S.32) das erwartete Penta-methoxyflavon (XXIX) (s.S.32) direkt aus dem Amylalkohol kristallisiert und nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol völlig rein ist. Es kristallisierte in weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 219 - 220°C und stimmte mit dem

von GRAF dargestellten 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon überein. Auch der Mischschmelzpunkt ergab keine Depression. Im IR-Überlagerungsspektrum mit authentischer Substanz ließ sich keinerlei Abweichung erkennen. Hiermit ist der Beweis erbracht, daß die Oxydation mit FREMY'schem Radikal bei Flavanonen das Hydroxyl am C₅ infolge der Chelierung mit der benachbarten Carbonylgruppe nicht erfaßt und dadurch eine selektive Oxydation im Seitenphenyl ermöglicht.

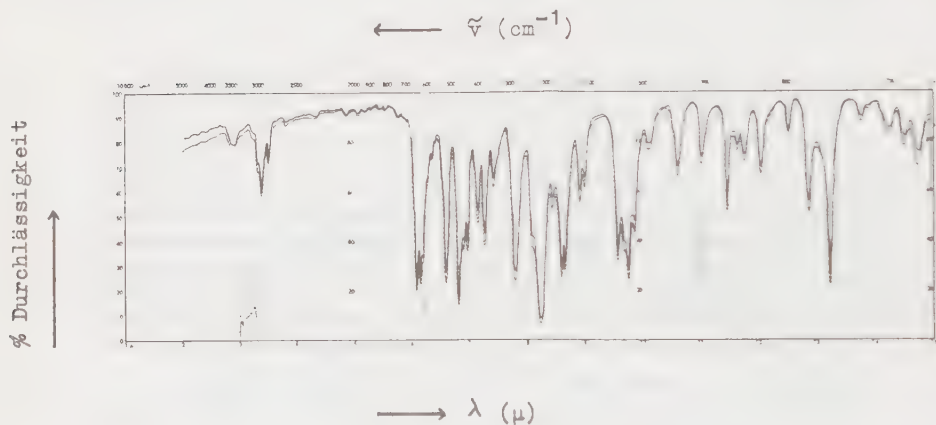


Abb. 7

IR-Überlagerungsspektrum von 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon dargestellt aus 6'-Hydroxy-nesperetin (XXIV) mit authentischem 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon
(nach E.GRAF)

C. Experimenteller Teil

I. Chromatographische Untersuchungen

Zur Kontrolle des Syntheseverlaufs und zur Prüfung auf Nebenprodukte und Verunreinigungen führten wir chromatographische Untersuchungen auf Perlondünnschichtplatten⁵³⁾ und Kieselgeldünnschichtplatten durch.

Herstellung der Perlonplatten

150 g Durethan^{*)} trugen wir mit einem Trichter langsam unter Rühren in 500 ml conc. Salzsäure ein. Etwa eine Stunde wurde die Suspension unter Rückflußkühlung und Rühren am Dampfbad erhitzt. Die klare Lösung kühlten wir etwas ab und verdünnten mit 800 ml Methanol. Dann wurde unter starkem Rühren das Perlon durch langsames Eintragen von etwa 4 l Wasser ausgefällt. Nach dem Absaugen wurde zunächst mit Wasser neutral gewaschen und dann mit Methanol nachgespült. Das Perlonpulver füllten wir noch methanolfeucht zur Aufbewahrung in ein luftdicht schließendes Gefäß.

15.0 g dieses Präparates suspendierten wir in 45 ml Äthylacetat und gaben 1 ml einer 10%igen Subitogen^{**)}-Lösung zu. Das Subitogen erhöht die Haftfestigkeit auf der Glasplatte und verkürzt die Laufzeit. Die Suspension gossen wir durch ein Sieb auf Spiegelglasplatten von 12 x 20 cm aus, bis diese etwa zur Hälfte bedeckt waren. Durch vorsichtiges Neigen der Platten verteilten wir die Suspension, bis sich eine gleichmäßige Schicht gebildet hatte. Nach kurzem Trocknen an der Luft sind die Platten verwendungsfähig. Die Chromatogramme mit den aufgetragenen Substanzen entwickelten wir in geschlossenen Kammern mit Methanol-Eisessig-Wasser (18:1:1). Die Laufzeit betrug etwa 25 Minuten.

53) H.RÜSLER, Dissertation München (1960)

^{*}) Durethan BK 31 F, Fa. BAYER A.G., Leverkusen

^{**}) Subitogen 2 normal, Farbwerke HOECHST AG.

a) Dünnschichtchromatographie der synthetisierten Chalkone,

Flavone, Flavanone und Flavonole an Polyamid

Laufmittel: Methanol/Eisessig/Wasser (90:5:5)

Laufzeit: etwa 25 Minuten

Laufhöhe: 14 cm

Substanz	R _f -Werte	UV-Licht		Tageslicht
	MEW	unbespr.	KOH 20%	KOH 20%
2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon (III)	0.55	grau-schwarz	rot-braun	kräftig-orange
3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (IV)	0.68	blaß-lila	rötlich orange	gelb
3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavon (VII)	0.40	weiß-blau	blaß-blau	violett verblässend
3',4',6'-Trimethoxy-flavon (VIII)	0.70	weiß-blau	weiß-blau	unsichtbar
3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XI)	0.75	unsichtbar	rot-braun	kräftig-orange
3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII)	0.75	braun-schwarz	braun	tiefrot violett
2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV)	0.40	kräftig-orange	blaß-gelb	grün verblässend
2'-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-chalkon (XVI)	0.40	hellgelb-orange	hell-gelb	gelb
3',4',6'-Trimethoxy-flavonol (XVII)	0.85	weiß-gelb	grell-gelb	gelb
3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon (XVIII)	0.84	hell-blau	hell-blau	unsichtbar
3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavonol (XIX)	0.62	leuchtend gelb	braun-orange	gelb-orange
3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI)	0.53	grau-gelb		schwach gelb
Hesperetin (XXII)	0.62	grau-schwarz	braun-schwarz	braun

Fortsetzung Seite 37

Substanz	R _F -Wert	UV-Licht		Tageslicht
	MEW	unbespr.	KOH 20%	KOH 20%
5,7,3',6'-Tetrahydroxy-4'-methoxy-flavanon (XXIV)	0.45	grau-schwarz	braun-schwarz	braun
3-Brom-4'-methoxy-3',5,6',7-tetraacetyl-flavanon (XXVI)	0.93		braun-schwarz	braun
3',4',5,6',7-Pentamethoxy-flavanon (XXVII)	0.90		grün-schwarz	gelb
3',4',5,6',7-Pentamethoxy-flavon (XXIX)	0.70	weiß-grau	weiß-blau	
2'-Hydroxy-3,4',4,6',6-pentamethoxy-chalkon (XXVIII)	0.30	grau-schwarz	grau-schwarz	gelb

Da Flavonoidchinone mit den Aminogruppen des Polyamids reagieren⁵⁴⁾ und infolgedessen an der Startlinie verbleiben, chromatographierten wir sie auf Kieselgel G-Dünnschichtplatten der Fa. MERCK. Die Dünnschichtplatten (11.5 x 19 cm) wurden jeweils durch Gießen angefertigt, wobei wir für jede Platte 4.2 g Kieselgel verwendeten. Als Laufmittel benutzten wir ein Gemisch Benzol-Pyridin-Ameisensäure (72:18:10). Die Laufzeit betrug etwa 45 Minuten.

54) H.ENDRES, Z.analyt.Chem. 181, 331-37 (1961)

b) Dünnschichtchromatographie der synthetisierten Chalkon-,
Flavon-, Flavanon- und Flavonol-chinone

Laufmittel: Benzol/Pyridin/Ameisensäure (72:18:10)

Laufzeit: etwa 45 Minuten

Laufhöhe: 12 cm

Substanz	R _F -Werte	UV-Licht		Tageslicht
	BPA	unbespr.	KOH 20%	KOH 20%
3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (IV)	0.40	weiß-blau	gelb	gelb
3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavon (VI)	0.67	grau-schwarz	blaß-ocker	braun
3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavon (VII)	0.15	gelb	braun-rot	blaß-ocker
2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon (III)	0.76	grau-schwarz	schwarz	orange-gelb
2'-Hydroxy-4-methoxy-3,6-dioxo-chalkon (XIV)	0.85	blaß-ocker	gelb-schwarz	orange
2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV)	0.32	kräftig-orange	schwach-gelb	grün verblässend
3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XI)	0.77	grau-schwarz	braun-schwarz	orange
2',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavanon (XII)	0.81	grau-schwarz	braun-schwarz	braun
3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII)	0.50	grau-schwarz	braun-schwarz	braun
Hesperetin (XXII)	0.55	blaß-grün	blaß-ocker	schwach-gelb
5,7-Dihydroxy-3',6'-dioxo-4'-methoxy-flavanon (XXIII)	0.59	grau-schwarz	braun-schwarz	braun-orange
5,7,3',6'-Tetrahydroxy-4'-methoxy-flavanon (XXIV)	0.30	blaß-grün	braun-schwarz	orange-braun

II. Physikalisch-chemische Untersuchungen

Die mikroanalytischen Untersuchungen wurden zum Teil von Fräulein Batta im Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest und zum Teil vom Mikroanalytischen Laboratorium des Max-Planck-Instituts für Kohleforschung Alfred Bernhardt in Mülheim/Ruhr durchgeführt.

Die Infrarotspektren wurden im Institut für Organische Chemie der Universität München mit dem Perkin-Elmer-Infrarotspektrophotometer Nr. 21 in KBr gemessen.

Die Schmelzpunktsbestimmungen erfolgten nach der Kapillarröhrchenmethode in der Apparatur nach Dr. Tottoli. Sämtliche Werte sind nicht korrigiert.

Für die Aufnahmen der UV-Absorptionsspektren wurden die Substanzlösungen in einer Konzentration von ca. 10^{-4} mol bei einer Schichtdicke von 1 cm in Quarzküvetten gemessen. Hierzu lösten wir die Substanz in 100 ml Methanol p.a.. Die Messungen führten wir im Zeiss-Opton-Spektralphotometer PMQ II durch.

III. Darstellung von Kaliumnitrosodisulfonat

Eine Lösung von 35.0 g Natriumnitrit in 100 ml Wasser wurde auf -5°C abgekühlt und unter kräftigem Rühren mit 100 g zerkleinertem Eis und einer filtrierten Lösung von 50 g Natriumbisulfit technisch (60 - 62%ig) in 100 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 20 ml Eisessig mußten einige Tropfen dieser Lösung eine angesäuerte stärkehaltige Kaliumjodidlösung bläuen. Nun gaben wir 25 ml 10n Ammoniak zu und ließen durch einen Filter unter ständigem Rühren 350 ml einer Kaliumpermanganatlösung (17.0 g Permanganat in 350 ml Wasser) zufließen. Das Reaktionsgemisch muß dabei stets alkalische Reaktion zeigen und darf die Temperatur 0°C nicht überschreiten. Der dicke braune Niederschlag von Braunstein wurde durch ein doppeltes Filter abfiltriert und das tiefviolette Filtrat

zur vollständigen Entfernung des Braunsteins sofort nochmals filtriert. Das Filtrat versetzten wir mit der gleichen Menge einer kalt gesättigten Kaliumchloridlösung (etwa 280.0 g Kaliumchlorid in 1000 ml Wasser), worauf sich das bimolekulare Salz in Form gelber Nadeln ausscheidet. Die Ausbeute betrug zwischen 60 und 70% bezogen auf Hydrogensulfit.

Es wurde abgesaugt und jeweils 3mal mit 50 ml eisgekühltem Wasser, Methanol und Äther nachgewaschen. Die orange Substanz ist in einem mit Phosphorpentoxyd beschickten Vakuum-exsiccator nach gründlicher Trocknung zwei Monate haltbar. Der pH der wässrigen Lösung ist ein ungefährer Maßstab für den Grad der Zersetzung. Er verschiebt sich vom frisch bereiteten Salz zum gelagerten von pH 7.0 allmählich nach pH 3.0. Im Verlauf dieser langsamen Zersetzung geht das orange Radikal in die weißen Zersetzungsprodukte K_2SO_4 , KNO_3 usw. über.

IV. Synthese von 3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (VII)

a) Darstellung

o-Hydroxy-acetophenon (I)

Wir stellten das o-Hydroxy-acetophenon durch Einwirkung von Aluminiumchlorid auf Phenylacetat (FRIESE-Verschiebung) dar.

130 g wasserfreies Aluminiumchlorid wurden in einem trockenen 250 ml Rundkolben gegeben. Wir gossen unter Eiskühlung auf einmal 100.0 g Phenylacetat hinzu und versahen das Reaktionsgefäß sofort mit einem Rückflußkühler. Nach dem Abklingen der ersten sehr heftigen Reaktion erhitzen wir das Reaktionsgemisch am Ölbad 1.5 Std. auf 165°C. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten mit Eiswasser versetzt, einige Stunden stehen gelassen und in einen 1 l Zweihalskolben gespült. Mit Wasserdampf destillierten wir das o-Hydroxy-acetophenon in eine eisgekühlte Vorlage über und schüttelten das

Destillat viermal mit 100 ml Äther aus. Der Äther wurde mit getrocknetem Natriumsulfat entwässert, filtriert und abgedampft. Das verbleibende gelbe Öl destillierten wir und gewannen die Fraktion, die bei 219°C überging. Das o-Hydroxy-acetophenon (I) war ein farbloses leichtflüssiges Öl. Ausbeute 46.0 g (entsprechend 46% d.Th.).

2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon (III)

Eine Lösung von 33.6 g o-Hydroxy-acetophenon (I) und 42.0 g 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (Isovanillin (II)) in 120 ml Äthanol wurde mit 80 ml 60%iger Kalilauge versetzt und 12 Stunden geschüttelt. Das gelbe Kaliumsalz des Chalkons ließ sich im Scheidetrichter von der rot gefärbten Lauge abtrennen. Die Aufarbeitung der Lauge erbrachte kein Ergebnis. Das Chalkonsalz lösten wir in 1 l Wasser und fällten das Chalkon unter Eiskühlung mit 10%iger Salzsäure aus. Die ausfallende zähe braune Masse erstarrte über Nacht und wurde aus Aceton unter Zusatz von etwas Kohle umkristallisiert. Das 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon (III) kristallisierte in orangen büschelförmigen Kristallen, die bei 156°C schmolzen. Ausbeute 63.0 g (entsprechend 69% d.Th.)

UV-Maxima: Max.₁ = 268 mμ; Max.₂ = 372 mμ

3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (IV)

20.0 g 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon wurden in 400 ml frisch destilliertem Amylalkohol unter Erwärmen gelöst, mit 20.0 g fein verriebenen Selendioxyd versetzt und 14 Stunden am Rückflußkühler unter ständigem Rühren erhitzt. Wir filtrierten vom Selen ab und kristallisierten das Flavon direkt aus dem Amylalkohol. Weiteres Einengen und Stehenlassen führte zu insgesamt 18 g (entsprechend 91.5% d.Th.) 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (IV). Es kristallisierte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol in feinen, fast weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 178° - 179°C.

$C_{16}H_{12}O_4$ (268.25) Trocknung $90^\circ/HV$

Ber. C = 71.60% H = 4.51%

Gef. C = 72.25% H = 4.50%

UV-Maxima: Max.₁ = 243 mμ; Max.₂ = 310 mμ

Molekülverbindung aus 1 Mol 3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavon und 2 Mol 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (V)

(Phenochinon)

10.0 g 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (IV) wurden kalt in einem Gemisch von 1 l Aceton und 250 ml Methanol gelöst. Dazu gaben wir auf einmal eine Lösung von 23.0 g frisch bereitetem FREMY'schem Radikal in 1500 ml Wasser und 200 ml $m/6$ Kaliumdihydrogenphosphatlösung. Die Reaktionslösung färbte sich zunächst tiefrot und nach etwa 5 Minuten begann die Molekülverbindung (V) in tiefroten feinfaserigen Kristallen auszufallen. Wir saugten nach dreistündigem Stehenlassen im Kühlschrank ab, wuschen mit 100 ml Wasser und etwas Methanol nach und erhielten dreimal aus Benzol umkristallisierte rote in Büscheln angeordnete Nadeln vom Schmelzpunkt $203^\circ - 205^\circ C$. Ausbeute 7.5 (entsprechend 73.5% d.Th.).

$C_{48}H_{34}O_{13}$ (818.74) Trocknung $90^\circ/HV$

Ber. C = 70.41% H = 4.18%

Gef. C = 69.85% H = 4.11%

UV-Maxima: Max.₁ = 240 mμ; Max.₂ = 310 mμ;
Max.₃ = 340 mμ

3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavon (VI)

1.5 g Molekülverbindung (Phenochinon) (V) wurden in 130 ml Aceton gelöst und zusammen mit der Lösung von 0.9 g Phenol in 5 ml Wasser 20 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Filtrieren engten wir die Lösung auf 70 ml ein und stellten sie zur Kristallisation beiseite. Das 3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavon (VI) kristallisierte in orangen Nadeln, die sich häufig sternförmig zusammen-

lagerten. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Aceton hatte die Substanz einen Zersetzungspunkt von 243° - 244°C . Ausbeute 0.45 (entsprechend 87% d. Th.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (282.24) Trocknung $90^{\circ}/\text{HV}$

Ber. C = 68.08% H = 3.57%

Gef. C = 68.29% H = 3.67%

UV-Maxima: $\text{Max.}_1 = 280 \text{ m}\mu$; $\text{Max.}_2 = 303 \text{ m}\mu$;
 $\text{Max.}_3 = 374 \text{ m}\mu$

3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavon (VII)

Die Suspension von 5 g 4'-Methoxy-3',6'-dioxo-flavon (VI) in einer Lösung von 7 g Ascorbinsäure in 200 ml 30%igem Methanol wurde vorsichtig bis zum beginnenden Sieden erhitzt. Nach etwa 10 Minuten war das orange Chinon (VI) vollständig zum gelben Hydrochinon (VII) reduziert. Es wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert. Die Substanz zeigte ein charakteristisches Schmelzverhalten. Sie begann sich bei 245° braun zu verfärben, sinterte bei 280° allmählich zusammen und zersetzte sich bei 302° - 303° unter plötzlicher totaler Schwarzfärbung. Ausbeute 4.1 (entsprechend 81.5% d.Th.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (284.25) Trocknung $90^{\circ}/\text{HV}$

Ber. C = 67.60% H = 4.25%

Gef. C = 67.48% H = 4.28%

UV-Maxima: $\text{Max.}_1 = 251 \text{ m}\mu$; $\text{Max.}_2 = 305 \text{ m}\mu$;
 $\text{Max.}_3 = 370 \text{ m}\mu$

3',4',6'-Trimethoxy-flavon (VIII)

4.0 g 3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (VII) wurden in 700 ml getrocknetem Aceton suspendiert und mit 20.0 g geglähtem Kaliumcarbonat und 11 ml Dimethylsulfat versetzt. Das Gemisch wurde 12 Stunden am Magnetrührer erhitzt. Vom Kaliumcarbonat wurde heiß abfiltriert und dreimal mit 20 ml wasserfreiem heißen Aceton nachgespült. Nach dem Einengen der Reaktionslösung auf etwa

50 ml fiel ein aus weißen Nadeln bestehender kristalliner Niederschlag aus, der, aus Methanol umkristallisiert, bei 129°C schmolz. Ausbeute 3.0 (entsprechend 68% d.Th.).

$C_{18}H_{16}O_5$ (312.30) Trocknung 90°/HV

Ber. C = 69.22% H = 5.16% OCH_3 = 29.81%

Gef. C = 69.33% H = 5.08% OCH_3 = 29.62%

3',6'-Acetoxy-4'-methoxy-flavon

1.5 g 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavon (VII) wurde nach der Methode von LIEBERMANN acetyliert. Das Acetat kristallisierte aus Methanol in weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 146° - 147°C.

b) Strukturbeweis

Alkaliabbau des 3',4',6'-Trimethoxy-flavons (VIII)

Eine Lösung von 2.0 g 3',4',6'-Trimethoxy-flavon in 40 ml Methanol und 20 ml 50%iger Kalilauge wurde 8 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt, die Lösung nach dem Erkalten mit 50 ml Wasser verdünnt und der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Aus Methanol/Wasser umkristallisiert zeigte die Substanz einen Schmelzpunkt von 102° - 103°C, der dem des 2,4,5-Trimethoxy-acetophenons entsprach. Auch im Mischschmelzpunkt mit authentischem 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon (Darstellung s.S. 45) stellten wir keine Depression fest.

Aus der Mutterlauge konnte nach dem Ansäuern eine Substanz isoliert werden, welche nach der Reinigung durch Sublimation bei 156°C schmolz. Wie wir durch genaue Untersuchung feststellten handelte es sich um Salicylsäure (IX). Der Mischschmelzpunkt mit authentischer Salicylsäure ergab keine Depression.

2,4,5-Trimethoxy-acetophenon (X)

Oxyhydrochinontriacetat

Das Oxyhydrochinontriacetat wurde durch THIELE-Acetylierung von p-Benzochinon gewonnen. 15.0 g Chinon wurden allmählich in eine Mischung von 40 ml Essigsäureanhydrid und etwa 10 ml conc.Schwefelsäure eingetragen. Das Chinon löste sich unter starker Erwärmung sehr schnell auf. Wir hielten die Temperatur durch Kühlung auf 40° - 50°C und gossen nach Beendigung der Wärmeentwicklung das Reaktionsgemisch in viel Wasser. Das Triacetat fiel als rasch erstarrendes Öl aus und wurde aus Methanol umkristallisiert. Es schmolz bei 96° - 97°. Ausbeute 11.0 (entsprechend 31.5% d.Th.).

Oxyhydrochinon

10.0 Oxyhydrochinontriacetat wurden in 30 ml Methanol gelöst und mit 2 ml conc.Salzsäure versetzt eine Stunde am Wasserbad gekocht. Nach dem Abkühlen dampften wir die gesamte Lösung bei möglichst niedriger Temperatur im Vakuum zur Trockne ein. Das noch blaugraue gefärbte Produkt wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Oxyhydrochinontrimethyläther

5.0 g Oxyhydrochinon wurden unter den üblichen Bedingungen mit Dimethylsulfat in Aceton unter Zusatz von Kaliumcarbonat methyliert. Ausbeute 3.0 (entsprechend 44% d.Th.).

2,4,5-Trimethoxy-acetophenon

3.0 g Oxyhydrochinontrimethyläther wurden mit 10 ml Schwefelkohlenstoff übergossen und mit 1.5 g Acetylchlorid und ebensoviel Aluminiumchlorid in der Kälte versetzt. Das Gemisch ließen wir zwei Tage stehen und zersetzten dann den entstandenen Komplex mit Eis. Der Schwefelkohlenstoff wurde durch Wasserdampf vertrieben und nach dem Erkalten vom ausgeschiedenen 2,4,5-Trimethoxy-acetophenon

abfiltriert. Aus Alkohol mehrmals umkristallisiert erhielten wir kleine weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 102° - 103°C .

c) 3',6',Dihydroxy-4'-methoxy-flavon (Persulfatoxydation)

0.5 g 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon wurden in Kalilauge (1.0 auf 15 ml Wasser) und 15 ml Pyridin gelöst. Im Laufe von 2 Stunden wurde unter Rühren (Magnetrührer) in der Kälte eine Lösung von 1.0 Persulfat in 20 ml Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch ließen wir 24 Stunden stehen und säuerten bis zum Farbumschlag von Kongorotpapier an. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen, die Lösung zur Reinigung zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase versetzten wir mit 15 ml conc. Salzsäure und erhitzen 30 Minuten am Wasserbad. Es fiel ein bräunlicher Niederschlag aus, der abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wurde. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt sowie chromatographischer Vergleich stimmten mit dem über das Chinon mit FREMYschem Salz synthetisierten 3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon überein. Ausbeute 30 mg (entsprechend 5.7% der Th.).

V. Synthese von 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII)

a) Darstellung

3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XI)

10.0 g 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon wurden in der Hitze in Methanol gelöst. Zu der heißen Lösung ließen wir solange 10%ige Schwefelsäure zufließen, bis eine bleibende weiße Trübung entstand, die mit einigen Tropfen Alkohol eben in Lösung gebracht wurde. Nach 30stündigem Erhitzen gossen wir die Reaktionslösung in eine offene, möglichst weitflächige Schale. Nach dem Erkalten kristallisierte das Flavanon stark mit Chalkon verunreinigt aus.

Durch je zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton und Methanol gewannen wir 3.0 g (entsprechend 30% d.Th.) 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XI) in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt $132^{\circ} - 133^{\circ}\text{C}$.

Aus den Mutterlaugen konnte ein Chalkon-Flavongemisch gewonnen werden, das von neuem isomerisiert wurde.

UV-Maxima: $\text{Max.}_1 = 252 \text{ m}\mu$; $\text{Max.}_2 = 283 \text{ m}\mu$;
 $\text{Max.}_3 = 320 \text{ m}\mu$

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (270.27)

Ber. C = 71.10% H = 5.22%

Gef.: C = 70.99% H = 5.41%

3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavanon (XII)

2.0 g 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XI) wurden in der Kälte in 600 ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 4.0 g FREMY'schem Radikal in 640 ml Wasser und 80 ml $\text{m}/6$ Kaliumdihydrogenphosphatlösung vereinigt. Die Reaktionslösung färbte sich sofort dunkelrot und nach einiger Zeit schieden sich intensiv gelb gefärbte Nadeln ab, die abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert wurden. Wir erhielten kräftig gelb gefärbte Nadeln, die bei 195°C unter Zersetzung schmolzen. Ausbeute 1.2 (entsprechend 57% d.Th.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (284.25) Trocknung $90^{\circ}/\text{HV}$

Ber. C = 67.60% H = 4.25%

Gef. C = 67.55% H = 4.30%

UV-Maxima: $\text{Max.}_1 = 252 \text{ m}\mu$; $\text{Max.}_2 = 310 \text{ m}\mu$

3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII)

Zu der heißen Suspension von 2.5 g 2',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavanon (XII) in 75 ml Methanol gaben wir 5.0 g Ascorbinsäure und erhitzen, nachdem eine klare gelbe Lösung entstanden war, noch 10 Minuten auf dem Dampfbad. Nach Zusatz von etwas Kohle filtrierten wir ab, gaben 50 ml Wasser zu und ließen zur Kristallisation stehen. Das Flavanon fiel in Form leicht gelb gefärbter

sechseckiger Platten aus, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Aceton/Wasser bei 175°C schmolzen. Ausbeute 2.1 (entsprechend 81% d.Th.).

$C_{16}H_{14}O_5$ (286.27) Trocknung 90°/HV
Ber. C = 67.13% H = 4.93%
Gef. C = 67.64% H = 5.0%

UV-Maxima: Max.₁ = 251 mμ; Max.₂ = 300 mμ

b) Strukturbeweis

3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (VII) aus 3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII)

1.0 g 3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavanon (XIII) wurden mit 1.0 g Selendioxyd fein verrieben und mit 13 ml Essigsäureanhydrid vier Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Vom Selen wurde mit Glasfritte C_3 abfiltriert und die Reaktionslösung auf Eis gegossen. Das braune, offenbar nur teilweise acetylierte Produkt ergab aus Chloroform/Methanol 1:1 umkristallisiert einen gelben Stoff, der bei 250° schmolz. Er wurde in 130 ml Methanol gelöst, mit 100 ml 7%iger Salzsäure versetzt und 3 Stunden am Wasserbad erhitzt. Das Methanol dampften wir ab und schüttelten die wässrige Phase viermal mit Äthylacetat aus. ZUR Beseitigung der restlichen Salzsäure wurde die Äthylacetatphase zweimal mit Wasser zurückgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des vorher mit kristallwasserfreiem Natriumsulfat getrocknetem Äthylacetats ergab sich ein Rückstand, der aus Methanol umkristallisiert in gelben würfelförmigen Kristallen ausfiel. Diese zeigten im Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt völlige Übereinstimmung mit dem über das Chinon dargestellten 3',6'-Hydroxy-4'-methoxy-flavon (VII). Zur weiteren Sicherung des Ergebnisses ließen wir ein Infrarotüberlagerungsspektrum anfertigen, welches ebenfalls keinerlei Abweichung ergab.

VI. Synthese von 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV)

a) Darstellung

2'-Hydroxy-4-methoxy-3,6-dioxo-chalkon (XIV)

4.0 g 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon (III) wurden in 1.4 l Aceton gelöst und mit einer Lösung von 10.0 g FREMY'schem Salz in 1.4 l Wasser und 120 ml ^m/6 Kaliumdihydrogenphosphatlösung versetzt. Das Gemisch färbte sich sofort tiefrot. Über Nacht kristallisierte das 2'-Hydroxy-4-methoxy-3,6-dioxo-chalkon (XIV) in feinen langen blaß-roten Nadeln aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton erhielten wir würfelförmige braungelbe Kristalle, die bei 188°C zu sintern begannen und sich bei 196° - 199°C unter Schwarzfärbung zersetzten. Ausbeute 1.5 (entsprechend 36% d.Th.). Aus der Oxydationsmutterlauge konnten wir durch Einengen noch 1.5 g unverändertes Chalkon (III) zurückgewinnen.

$C_{16}H_{12}O_5$ (284.25) Trocknung 90°/HV

Ber. C = 67.60% H = 4.25%

Gef. C = 68.12% H = 3.62

UV-Maxima: Max.₁ = 294 mμ; Max.₂ = 359 mμ;
Max.₃ = 438 mμ

2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV)

1.5 g 2'-Hydroxy-4-methoxy-3,6-dioxo-chalkon (XIV) wurden in 20 ml Methanol suspendiert und mit einer Lösung von 2.0 g Ascorbinsäure in 10 ml Wasser versetzt. Die Lösung färbte beim Erwärmen sich tiefrot und beim Erkalten kristallisierte das 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon in dunkelorange Platten aus, die abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen wurden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Chalkon (XV) bei 245° - 246°C unter Zersetzung. Ausbeute 1.3 (entsprechend 87% d.Th.).

$C_{16}H_{14}O_5$ (286.27) Trocknung $90^\circ/HV$

Ber. C = 67.13% H = 4.93%

Gef. C = 67.24% H = 4.18%

UV-Maxima: Max.₁ = 259 m μ ; Max.₂ = 288 m μ ;
Max.₃ = 328 m μ ; Max.₄ = 442 m μ

b) Strukturbeweis

2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV) aus 4'-Methoxy-3',6'-Dihydroxy-flavanon (XIII)

0.2 g 4'-Methoxy-3',6'-dihydroxy-flavanon (XIII) wurden in 50 ml Aceton gelöst und mit 100 ml einer Mischung aus Pyridin und Wasser (1:1) versetzt. Während halbstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad ohne Rückflußkühler färbte sich die Lösung tiefrot. Nach dem Eingießen der Lösung in 500 ml Wasser säuerten wir mit 10%iger Salzsäure an und schüttelten fünfmal mit 50 ml Äther aus. Die gesammelten Ätherfraktionen wurden dreimal mit Wasser gewaschen, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Den Rückstand lösten wir in Aceton und kristallisierten das entstandene 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV) durch tropfenweise Zugabe von Wasser. Es kristallisierte in roten Platten, die nach nochmaligem Umkristallisieren bei $245^\circ - 246^\circ C$ schmolzen. Ausbeute 0.1 (entsprechend 50% d.Th.).

VII. Synthese des 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonols (XXI)

a) Darstellung

3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavonol (XIX)

7.0 g 2',3-Dihydroxy-4-methoxy-chalkon (III) wurden in 400 ml Methanol gelöst und bei $0^\circ C$ 40 ml Wasserstoffperoxyd 30%iger und 400 ml 5%iger Kalilauge, die ebenfalls vorher auf $0^\circ C$ gekühlt worden war, zugegeben.

Nach eineinhalbstündigem Stehen bei 0°C säuerten wir mit 12.5%iger Salzsäure tropfenweise an. Die zunächst tiefrote Lösung wurde beim Ansäuern gelb. Das Flavonol fiel als gelbe feine Fällung an. Wir saugten ab und kristallisierten aus Äthanol um. Das 3'-Hydroxy-4'-methoxyflavonol (XIX) kristallisierte in feinen gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 202° - 203°C. Ausbeute 5.0 (entsprechend 68% der Th.).

$C_{16}H_{12}O_5$ (284.25) Trocknung 90°/HV

Ber. C = 67.60% H = 4.25%

Gef. C = 67.02% H = 4.34%

UV-Maxima: Max.₁ = 249 mμ; Max.₂ = 363 mμ

3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavonol (XX)

0.9 g 3'-Hydroxy-4'-methoxy-flavonol (IXX) wurden in der Wärme in 230 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf +5°C abgekühlt. Dazu gaben wir auf einmal eine auf +5°C abgekühlte Lösung von 4.0 g FREMY'schem Salz in 350 ml Wasser vom pH 4.5 - 5.5. Das schwach saure Milieu erreichten wir durch Zugabe von 30 ml ^m/6 Kaliumdihydrogenphosphatlösung und etwa 10 ml ^m/6 Dikaliumhydrogenphosphatlösung. Die Reaktionslösung färbte sich allmählich tiefrot und wurde zur vollständigen Umsetzung 24 Stunden im Kühlschrank belassen. Es fielen 100 mg 3',6'-Dioxo-4'-methoxyflavonol (XX) in feinen fädigen roten Kristallen an. Diese wurden abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. Es entstanden feine Nadeln, die bei 207° - 208°C schmolzen (entsprechend 10.5% d.Th.).

$C_{16}H_{10}O_6$ (298.24) Trocknung 90°/HV

Ber. C = 64.43% H = 3.38%

Gef. C = 63.79% H = 3.12%

UV-Maxima: Max.₁ = 234 mμ; Max.₂ = 263 mμ;

Max.₃ = 303 mμ; Max.₄ = 410 mμ

Der in der Reaktionslösung verbliebene Anteil des Chinons (XX) wurde ohne vorherige Isolierung zu 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI) reduziert.

3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI)

Der durch das Tetrahydrofuran in Lösung gehaltene Anteil des Chinons (XX) ca. 0.8 g (siehe oben) wurde durch Zugabe von 1.0 g Ascorbinsäure und 5minütiges Erwärmen reduziert und nach dem Verdünnen mit 500 ml Wasser mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Zur Beseitigung der Ascorbinsäure schüttelten wir die Äthylacetatphase zweimal mit Wasser aus und dampften nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat vom Äthylacetat ab. Das 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI) kristallisierte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol in gelben Spießen, die bei 195°C unter plötzlicher Verfärbung nach tiefrot schmolzen. Ausbeute 0.6 (entsprechend 75% d.Th.).

$C_{16}H_{12}O_6$ (300.25) Trocknung 90°/HV

Ber. C = 64.0% H = 4.03%

Gef. C = 64.3% H = 3.87%

UV-Maxima: Max.₁ = 305 mμ

Die Reduktion des isolierten 3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavonols mit Ascorbinsäure führte zur gleichen Substanz (XXI).

b) Strukturbeweis

3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon (XVIII) aus 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI)

0.1 g 3',6'-Dihydroxy-4'-methoxy-flavonol (XXI) wurden in 50 ml getrocknetem Aceton gelöst und mit 80 mg Dimethylsulfat versetzt. Die Lösung wurde nach dem Zusatz von 3.0 g geglühtem Kaliumcarbonat 9 Stunden am Magnetrührer erhitzt und in der üblichen Weise aufgearbeitet.

Nach dem Umkristallisieren aus Methanol fiel das 3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon (XVIII) in feinen weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 100 - 101°C an. Ausbeute 80 mg (entsprechend 70% der Th.).

$C_{19}H_{18}O_6$ (342.33) Trocknung 90°/HV

Ber. C = 66.65% H = 5.30% OCH_3 = 36.26%

Gef. C = 66.40% H = 5.27% OCH_3 = 34.93%

2'-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-chalkon (XVI)

1.7 g 2',3,6-Trihydroxy-4-methoxy-chalkon (XV) wurden in 100 ml getrocknetem Aceton gelöst und mit 2.1 g Dimethylsulfat und 3.0 g geglühtem Kaliumcarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden am Magnetrührer erhitzt und anschließend in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das 2'-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-chalkon (XVI) kristallisierte in gelben Balken und schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 187° - 188°C. Ausbeute 1.4 g (entsprechend 75% d.Th.).

$C_{18}H_{18}O_5$ (314.32) Trocknung 90°/HV

Ber. C = 68.78% H = 5.77% OCH_3 = 29.62%

Gef. C = 69.18% H = 5.06% OCH_3 = 29.00%

3',4',6'-Trimethoxy-flavonol (XVII)

0.5 g 2'-Hydroxy-3,4,6-trimethoxy-chalkon (XVI) wurden in 150 ml Methanol gelöst und in der Siedehitze mit 10 ml 20%iger Kalilauge und 3 ml Wasserstoffsuperoxyd 30%ig versetzt. Nach 1minütigem Erhitzen des zunächst tiefroten Reaktionsgemisches zeigte eine Aufhellung nach Orange das Ende der Reaktion an. Die noch siedende Lösung gossen wir sofort auf Eis und säuerten mit konz. Salzsäure an. Durch Reiben an der Glaswand entstanden gelbe Kristalle von 3',4',6'-Trimethoxy-flavonol (XVII), die aus Methanol umkristallisiert in gelben Platten anfielen und bei 177° - 178°C schmolzen. Ausbeute 0.350 g (entsprechend 67% d.Th.).

$C_{18}H_{16}O_6$ (328.31) Trocknung $90^{\circ}/HV$

Ber. C = 65.85% H = 4.91%

Gef. C = 65.74% H = 4.97%

3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon (XVIII) aus 3',4',6'-

Trimethoxy-flavonol (XVII)

0.2 g 3',4',6'-Trimethoxy-flavonol (XVII) wurden in 70 ml Aceton gelöst und mit 0.2 g Dimethylsulfat und 3.0 g getrocknetem Kaliumcarbonat versetzt. Nach 9stündigem Erhitzen am Magnetrührer arbeiteten wir die Reaktionslösung in der üblichen Weise auf. Wir erhielten ein in feinen weißen Nadeln kristallisierendes 3,3',4',6'-Tetramethoxy-flavon (XVIII), das nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei $100-101^{\circ}C$ schmolz. Ausbeute 170 mg (entsprechend 71% d.Th.).

VIII. Synthese des 6'-Hydroxy-hesperetins (XXIV)

a) Darstellung

Hydrolyse von Hesperedin

20.0 g Hesperedin versetzten wir mit 350 ml Äthylenglykol und 70 ml 30%iger Schwefelsäure und erhitzen 6 Stunden am Wasserbad. Wir erhielten eine dunkelbraune Lösung, die wir über Nacht im Eisschrank stehen ließen. Dann fällten wir das Hesperetin (XXII) mit Wasser aus, lösten es nach gründlichem Auswaschen mit Wasser in Alkohol und versetzten die Lösung zur Entfernung färbender Verunreinigungen mit 15 ml Bleiacetatlösung. Nach dem Abfiltrieren des Bleiniederschlages gaben wir bis zur deutlich saueren Reaktion 25 ml Essigsäure zu und fällten aus der erwärmten Lösung durch allmählichen Zusatz von heißem Wasser die reine Verbindung aus. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielten wir reines Hesperetin vom Schmelzpunkt $227^{\circ}C$. Ausbeute 6.0 g (entsprechend 61% d.Th.).

5,7-Dihydroxy-3',6'-dioxo-4'-methoxy-flavanon (Hesperetin-
chinon) (XXIII)

Zu der Lösung von 3.0 g Hesperetin (XXII) in 400 ml Aceton gaben wir in der Kälte eine Lösung 6.0 g Kaliumnitratosdisulfonat in 500 ml Wasser und 40 ml ^m/6 Kaliumdihydrogenphosphatlösung. Aus der sofort tiefrot werdenden Reaktionslösung begann nach etwa einer Stunde eine gelbe Substanz auszukristallisieren. Wir ließen über Nacht im Kühlschrank stehen, saugten ab und wuschen gut mit Wasser nach. Das Chinon (XXIII) wurde zunächst aus Aceton/Wasser und anschließend aus Methanol/Aceton/Wasser 30:10:20 umkristallisiert. Es kristallisierte in feinen gelben Nadeln vom Zersetzungspunkt (Schwarzfärbung) 207° - 209°C. Ausbeute 2.8 g (entsprechend 88% d.Th.).

C₁₆H₁₂O₇ (316.25) Trocknung 90°/HV

Ber. C = 60.76% H = 3.82%

Gef. C = 61.15 H = 3.77%

UV-Maxima: Max.₁ = 272 mμ; Max.₂ = 288 mμ

5,7,3',6'-Tetrahydroxy-4'-methoxy-flavanon (6'-Hesperetin) (XXIV)

Eine Suspension von 3.5 g 5,7-Dihydroxy-3',6'-dioxo-4'-methoxy-flavanon in 30 ml Methanol wurde in der Hitze mit einer Lösung von 5.0 g Ascorbinsäure in 60 ml Wasser versetzt, 10 Minuten gekocht und zur Kristallisation beiseite gestellt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol kristallisierte das 6'-Hydroxy-hesperetin in farblosen kurzen Nadeln.

Es begann sich bei 210°C braun zu verfärben, sinterte bei 222°C allmählich und zersetzte sich bei 227°-228°C unter Schwarzfärbung. Ausbeute 3.2 g (entsprechend 89% d.Th.).

C₁₆H₁₄O₇ (318.27) Trocknung 90°/HV

Ber. C = 60.37% H = 4.43%

Gef. C = 60.08% H = 4.64%

UV-Maxima: Max.₁ = 226 mμ; Max.₂ = 290 mμ

4'-Methoxy-5,7,3',6'-Tetraacetoxy-flavanon (XXV)

5.0 g 6'-Hydroxy-hesperetin (XXIV) wurden nach der LIEBER-MANN'schen Methode acetyliert. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol betrug der Schmelzpunkt des Acetats (XXV) 181° - 182° . Ausbeute 4.5 g (entsprechend 59% d.Th.).

$C_{24}H_{22}O_{11}$ (486.41) Trocknung $90^{\circ}/HV$

Ber.: C = 59.26% H = 4.55% $COCH_3$ = 35.39%

Gef.: C = 59.14% H = 4.50% $COCH_3$ = 35.54%

b) Strukturbeweis

3-Brom-4'-methoxy-3',5,6',7-tetraacetyl-flavanon (XXVI)

4.0 g 4'-Methoxy-5,7,3',6'-tetraacetoxy-flavanon (XXV) wurden in 100 ml absol. Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 1.4 g Brom in 50 ml absolutem Chloroform versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $30^{\circ}C$ erwärmt und mit einer UV-Lampe belichtet. Nach etwa 10 Minuten begann die Brom/Wasserstoffentwicklung, welche nach 2 Stunden beendet war. Die klar gelbe Lösung wurde 6mal mit je 100 ml Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde im Vakuum abdestilliert und nochmal mit Alkohol abgedampft. Den Rückstand nahmen wir in 15 ml Methanol auf. Die Bromverbindung (XXVI) erhielten wir nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol in Form weißer würfelförmiger Kristalle vom Schmelzpunkt 179° - 181° . Ausbeute 2.0 g (entsprechend 43% d.Th.).

$C_{24}H_{21}BrO_{11}$ (565.32) Trocknung $90^{\circ}/HV$

Ber. C = 50.99% H = 3.74% Br = 14.10%

Gef. C = 52.05% H = 3.75% Br = 12.93%

Versuch der Darstellung von 3',4,5,6'-Tetrahydroxy-4'-methoxy-flavon

1.5 g 3-Brom-4'-methoxy-3',5,6',7-tetraacetyl-flavanon (XXVI) wurden in 40 ml heißem Alkohol gelöst und mit 10 ml

15%iger Natronlauge 5 Minuten auf 60°C erwärmt. Die entstandene tiefrote Lösung säuerten wir mit 10%iger Schwefelsäure an und verdünnten mit 40 ml Wasser. Es entstand eine braune Fällung, aus der keine einheitliche Substanz isoliert werden konnte.

2'-Hydroxy-3,4',4,6',6-pentamethoxy-chalkon (XXVIII) und
3',4',5,6',7-pentamethoxy-flavanon (XXVII)

3.9 g 6'-Hydroxy-hesperetin wurden in 35 ml getrocknetem Aceton gelöst, mit 10.0 g gegläutem Kaliumcarbonat versetzt und 7.0 g frisch destilliertes Dimethylsulfat zugegeben. Das Gemisch erhitzen wir 4 Stunden am Magnetrührer. Anschließend wurde das noch heiße Reaktionsgemisch filtriert, mit heißem Aceton nachgewaschen und im Vakuum auf etwa 10 ml eingeengt. Wir erhielten ein Mischkristallisat aus etwa gleichen Teilen 2'-Hydroxy-3,4',4,6',6-pentamethoxy-chalkon (XXVIII) und 3',4',5,6',7-Pentamethoxy-flavanon (XXVIII), das wir durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol trennen konnten. Das Chalkon (XXVIII) löst sich in Methanol schlechter als das Flavanon (XXVII). Das zunächst ausfallende Chalkon (XXVIII) wurde bis zur Schmelzpunktkonstanz aus Methanol kristallisiert. Wir erhielten schließlich orangerote Platten vom Schmelzpunkt 175° - 176°C. Ausbeute 1.2 g.

C₂₀H₂₂O₇ (374.37) Trocknung 90°/HV
Ber. C = 64.16% H = 5.92%
Gef. C = 63.49% H = 5.95%

Die stark mit Chalkon verunreinigte Fraktion des Flavanons (XXVII) wurde mehrmals aus Aceton kristallisiert. Wir erhielten schließlich in feinen farblosen Nadeln kristallisierendes 3',4',5,6',7-Pentamethoxy-flavanon (XXVII) vom Schmelzpunkt 175°C. Ausbeute 1.0 g.

C₂₀H₂₂O₇ (374.37) Trocknung 90°/HV
Ber. C = 64.16% H = 5.92%
Gef. C = 64.06% H = 6.31%

3',4',5,6',7-Pentamethoxy-flavon (XXIX)

0.5 g 2'-Hydroxy-3,4',4,6',6-pentamethoxy-chalkon (XXVIII) wurden in 10 ml frisch destilliertem Amylalkohol in der Siedehitze gelöst und mit 0.5 g fein verriebenen Selen-dioxyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 14 Stunden am Magnetrührer erhitzt und die noch heiße Lösung filtriert. Beim Erkalten schied sich das 3',4',5,6',7-Pentymethoxy-flavon (XXIX) in würfelförmigen farblosen Kristallen ab, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 219° - 220°C schmolzen. Ausbeute 0.4 g (entsprechend 78% d.Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (372.36) Trocknung $90^{\circ}/\text{HV}$

Ber.	C =	64.5%	H =	5.42%	OCH_3 =	41.7%
Gef.	C =	64.33%	H =	5.47%	OCH_3 =	40.94%

D. IR - Spektren der neu synthetisierten Flavonoide

Untersuchungen über IR-Spektren von Flavonoiden beschränken sich im wesentlichen auf die Arbeiten von HEGERT und KURTH⁵⁵⁾, INGLETT⁵⁶⁾, LOOKER und HANNEMANN⁵⁷⁾, SHAW und SIMPSON⁵⁸⁾, BRIGGS und COLEBROOK⁵⁹⁾ und L.HÖRHAMMER und WAGNER⁶⁰⁾.

Von den genannten Autoren werden vor allem die C=O-Valenzschwingung, die OH-Deformationsschwingung und die CH-Deformationsschwingung (Out of plane Schwingung) diskutiert. Nur LOOKER und HANNEMANN unternahmen den Versuch, sämtliche im IR-Spektrum der verschiedenen Flavonoide auftretenden Banden zuzuordnen. Dies führte jedoch angesichts des komplizierten Aufbaus des Flavonoidmoleküls nur zu sehr unsicheren Angaben, die für die Erkennung von unbekannten Substitutionstypen praktisch ohne Bedeutung sind.

Für die Beurteilung, zu welcher Gruppe die untersuchte Substanz zu rechnen ist, ist vor allem die Lage der Carbonylbande des γ -Pyronrings wichtig. Sie stimmte bei allen von uns synthetisierten Flavonoiden mit den Literaturangaben überein. Da sich auch in der Lage der übrigen Banden eine Bestätigung der bisherigen Arbeiten ergab, beschränkten wir uns darauf, die Spektren als zusätzliches Charakteristikum der einzelnen Substanzen anzugeben.

Lediglich die als Bestandteil eines Flavonoidmoleküls bisher noch nicht diskutierte Carbonylfrequenz des p-Benzochinons sei hier erwähnt. Sie wurde beim unsubstituierten p-Benzochinon

55) H.L.HEGERT u. E.F.KURTH, J.Am.Chem.Soc. 75, 1622 (1953)

56) G.E.INGLETT, J.org.Chem. 23, 93 (1958)

57) T.W.LOOKER u. W.W.HANNEMANN, J.org.Chem. 27, 381 (1962)

58) B.L.SHAW u. T.H.SIMPSON, J.Chem.Soc. 655 (1955)

59) L.H.BRIGGS u. L.D.COLEBROOK, Spektrochim.Acta 18, 939 (1962)

60) L.HÖRHAMMER u. H.WAGNER in Chemistry of Natural and synthetic Colouring Matters (1962) S.315)

von JOSIEN und Mitarb.⁶¹⁾ bei 1667 cm^{-1} , von FLETT⁶²⁾ bei 1660 cm^{-1} und von BELLAMY⁶³⁾ bei 1664 cm^{-1} gefunden. Nach FLETT⁶²⁾ und OTTING⁶⁴⁾ tritt bei unsymmetrisch substituierten Chinonen eine kurzwellige Begleitbande auf, deren Intensität geringer ist. Die Frequenz dieser beider Banden wird durch die jeweiligen Substituenten beeinflusst und ist bei den von uns untersuchten Chinonen der Tabelle 1 zu entnehmen. Auffallend war, daß sie sich in der Intensität nur unwesentlich unterscheiden. Sie lassen sich verhältnismäßig sicher zuordnen, da sich weder beim Ausgangsflavonoid, noch bei der reduzierten Verbindung in diesem Bereich eine Bande befindet. Die Carbonylfrequenz des γ -Pyrone-Ringes bleibt erhalten und wird in ihrer Lage nicht beeinflusst.

T a b e l l e 1

Frequenzen der chinoiden Carbonylbanden der Flavonoidoninone

	Bande I	Bande II
2'-Hydroxy-4-methoxy-3,6-dioxo-chalkon	1700 cm^{-1}	1668 cm^{-1}
3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavon	1680 cm^{-1}	1650 cm^{-1}
3',6'-Dioxo-4'-methoxy-flavanon	1680 cm^{-1}	1649 cm^{-1}
3-6'-Dioxo-4'-methoxy-flavonol	1680 cm^{-1}	1645 cm^{-1}
5,7-Dihydroxy-3',6'-dioxo-4'-methoxy-flavanon	1680 cm^{-1}	1645 cm^{-1}

61) M.L.JOSIEN, N.FUSON, I.M.LEBAS u. T.M.GREGORY, J.chem.Physics 21, 331 (1953)

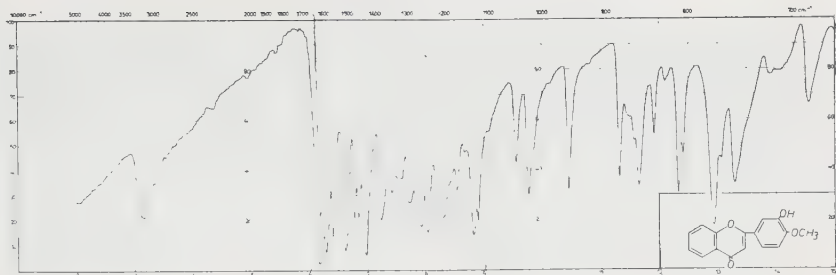
62) M.FLETT, J.Chem.Soc. 1441 (1948)

63) L.J.BELLAMY in Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Auflage 1955, S. 120

64) W.OTTING u. G.STAIGER, Chem.Ber. 88, 822 (1955)

← $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

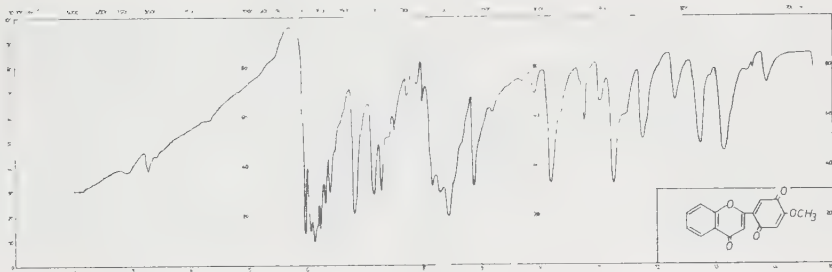
% Durchlässigkeit



→ λ (μ)

← $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

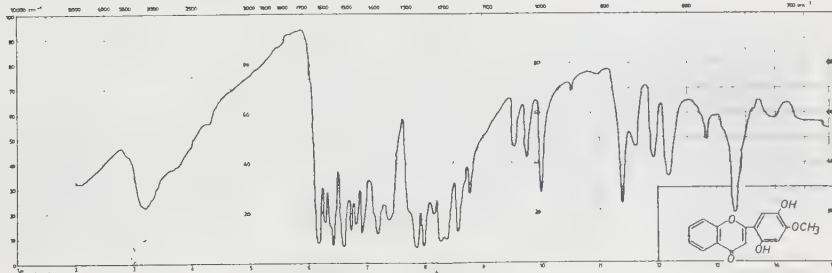
% Durchlässigkeit



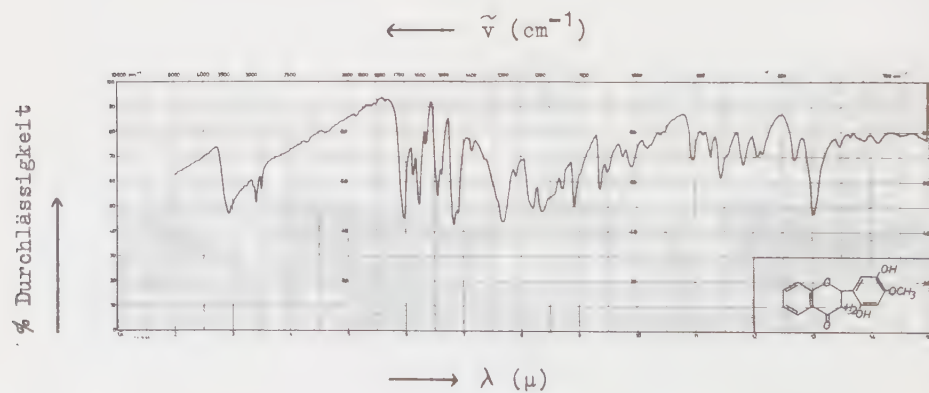
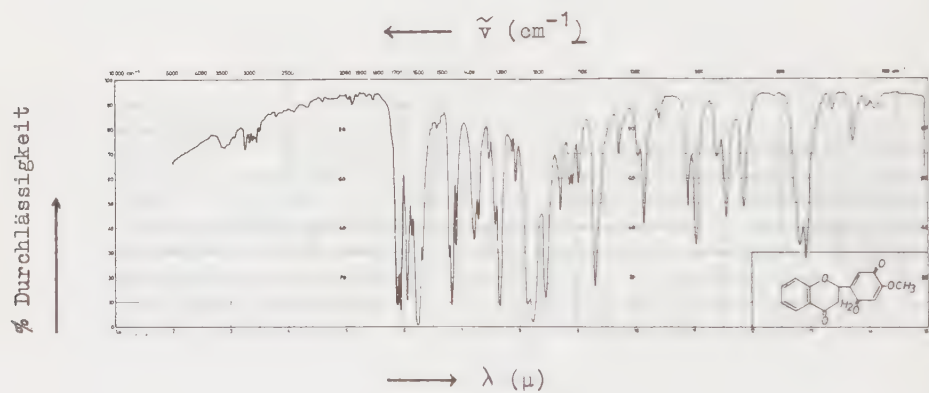
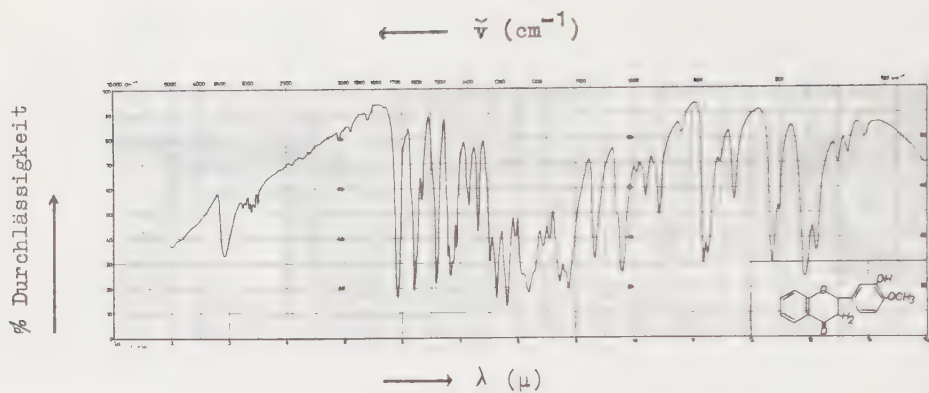
→ λ (μ)

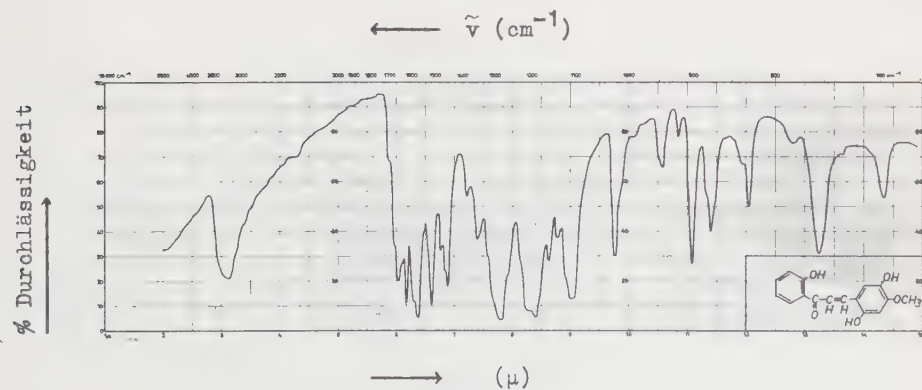
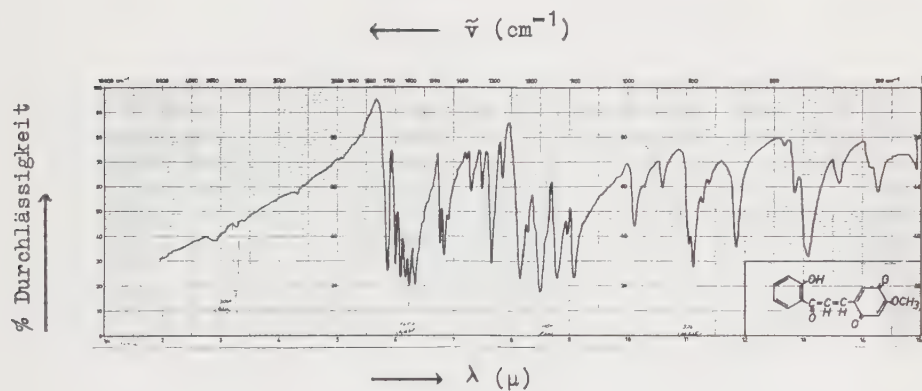
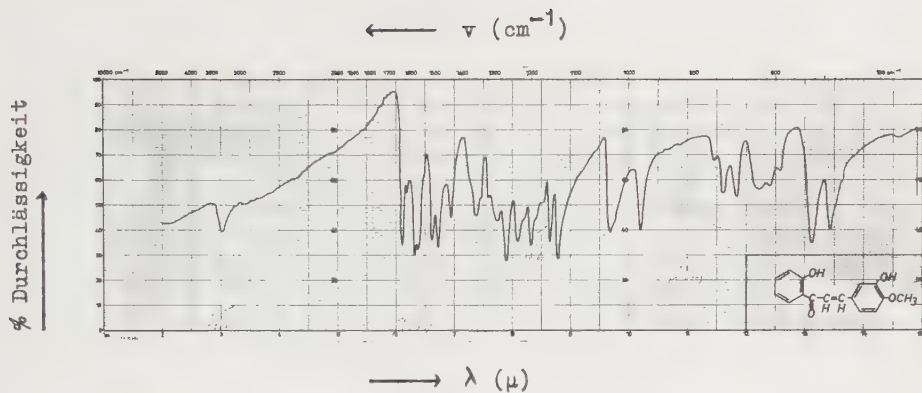
← $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

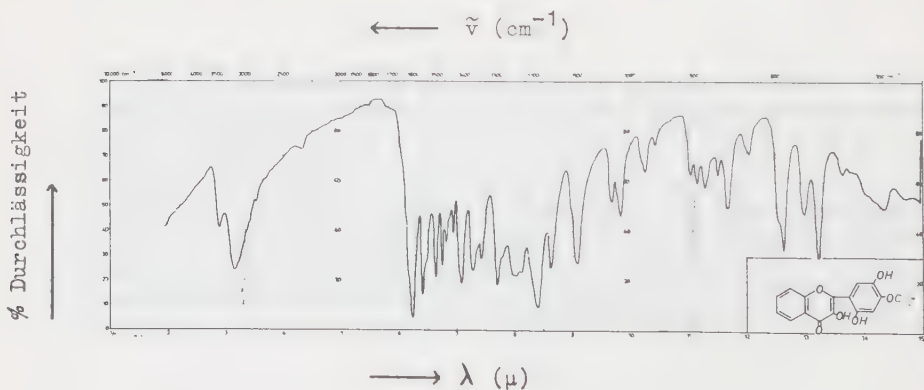
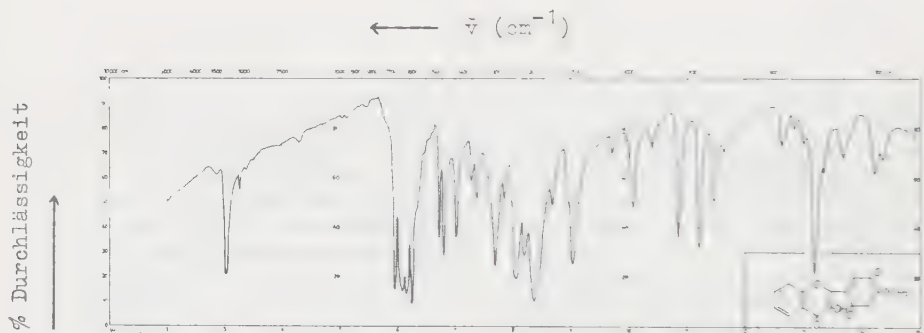
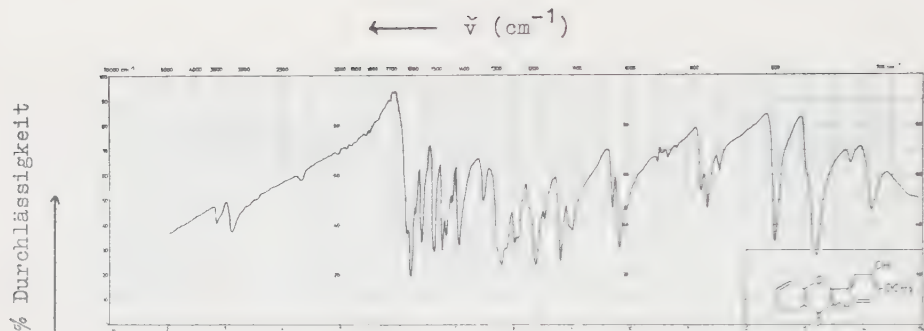
% Durchlässigkeit

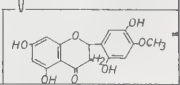
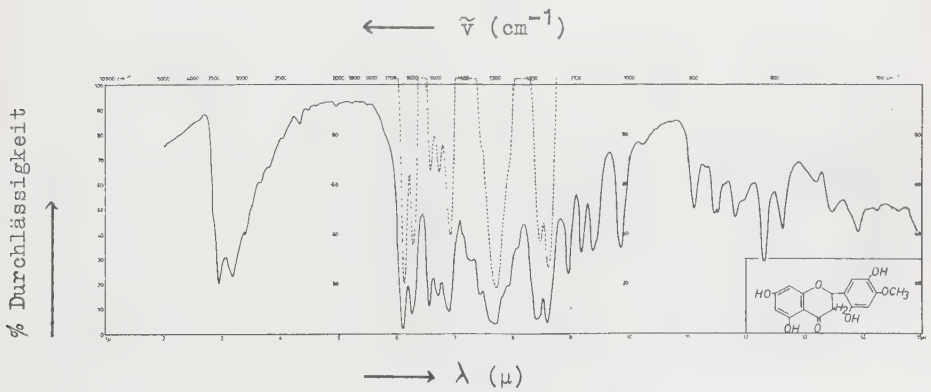
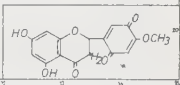
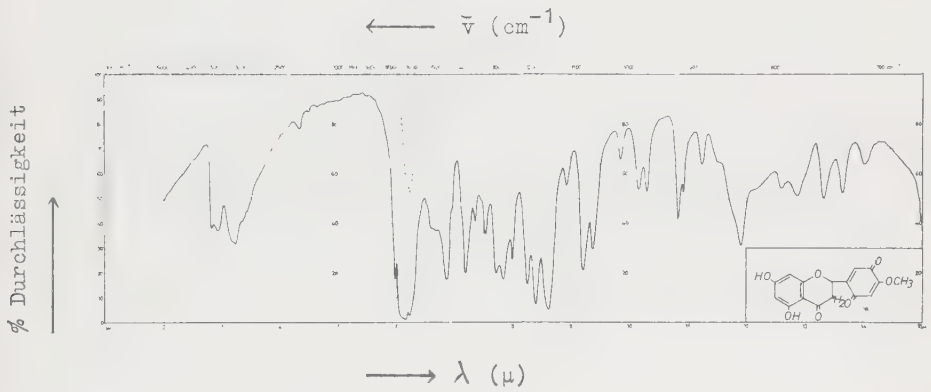
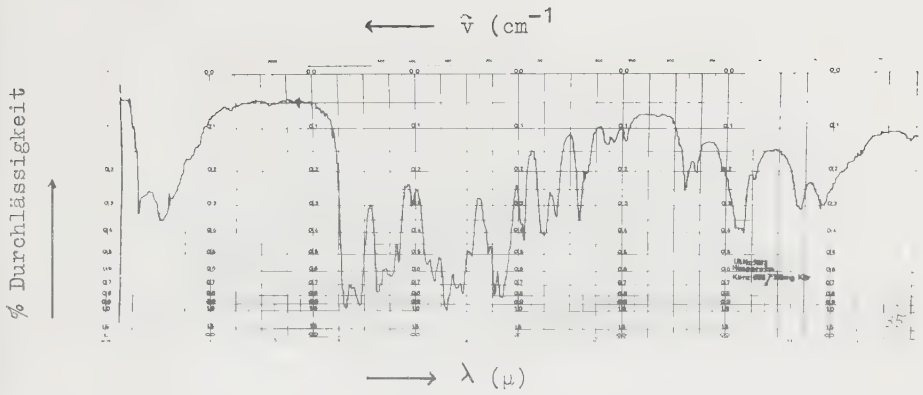


→ λ (μ)









L e b e n s l a u f

Am 26. August 1935 wurde ich, Max Keckeisen, als Sohn des Apothekers Max Keckeisen und seiner Ehefrau Helene, geb. Rickl, in Augsburg geboren.

Am gleichen Ort besuchte ich die Volksschule bis zur 4. Klasse und anschließend das Realgymnasium, wo ich im Juli 1954 die Reifeprüfung ablegte. An die zweijährige Praktikantenzeit in der Hl.Kreuz-Apotheke in Augsburg schloß sich im Herbst 1956 ein siebensemestriges Pharmaziestudium an der Universität München an, das ich im Mai 1960 mit dem Staatsexamen abschloß.

Seit dem 15. Oktober 1960 bin ich am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München mit der Ausarbeitung meiner Dissertation unter Anleitung von Herrn Professor Dr. L. Hörhammer beschäftigt.

